



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MECANISMO INMUNOLÓGICO DEL PÉNFIGO VULGAR
ORAL.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

CARLA MARIANA VEGA NOGUEZ

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Introducción | 1 |
| 1.Capítulo 1 Piel y mucosas | 3 |
| 1.1 Clasificación de epitelios de acuerdo con la forma de sus células | 4 |
| 1.1.1 Características citológicas especializadas de los epitelios | 10 |
| 1.1.2 Epitelios de la mucosa oral | 10 |
| 1.1.3 Clasificación histopatológica de la mucosa oral | 14 |
| 1.2 Uniones intercelulares | 17 |
| 1.2.1 Dominio Basolateral | 17 |
| 1.2.2 Especialización de la membrana lateral | 17 |
| 1.2.3 Adhesión celular y moléculas de adhesión celular | 18 |
| 1.2.4 Especialización de la membrana basal | 25 |
| 2. Capítulo 2 Inmunidad de mucosas | 29 |
| 2.1 Inmunidad innata | 29 |
| 2.1.1 Principales componentes del sistema inmune innato | 31 |
| 2.1.2 Receptores PRR Y PAMP | 38 |
| 2.1.3 Similitudes y diferencias entre el sistema inmune innato y el Adquirido | 41 |
| 2.2 Inmunidad adquirida | 43 |
| 2.2.1 Tipos de inmunidad adquirida o adaptativa | 44 |
| 2.2.2 Características principales de las respuestas inmunitarias Adaptativas | 47 |
| 2.2.3 Fases de las respuestas inmunitarias adquiridas | 48 |
| 2.2.3.1 Células del sistema inmunitario | 57 |
| 2.2.3.2 Reconocimiento de antígeno por linfocitos B | 61 |
| 2.2.3.3 Activación de los linfocitos | 63 |
| 2.2.3.4 Diferenciación en células efectoras | 64 |
| 2.2.3.5 Diferenciación en células de memoria | 65 |
| 2.2.4 Sistemas de presentación de antígenos a linfocitos T | 66 |
| 2.2.4.1 Presentación de antígenos en moléculas de histocompatibilidad de clase I | 67 |
| 2.2.4.2 Presentación de antígenos en moléculas de histocompatibilidad de clase II | 68 |
| 2.2.5 Respuestas efectoras adaptativas de los linfocitos Tcitotóxicos | 68 |
| 2.3 Complejo mayor de histocompatibilidad | 68 |
| 2.3.1 Características del CMH | 69 |
| 2.3.2 Tipos de moléculas | 71 |
| 2.3.3 Propiedades de las moléculas del CHM | 70 |
| 2.3.4 Estructura de las moléculas del CHM | 71 |
| 2.3.5 Expresión de isotipos y función molecular | 72 |
| 2.3.6 Función de las moléculas HLA de clase I y HLA de clase II | 74 |
| 2.3.7 Unión molecular y presentación | 75 |

| | | |
|---------------------------------------|-------|----|
| Capítulo 3 Pénfigo vulgar oral | | 78 |
| 3.1 Epidemiología | | 80 |
| 3.2 Manifestaciones clínicas | | 80 |
| 3.2.1 Lesiones en las mucosas | | 81 |
| 3.2.2 Lesiones cutáneas | | 82 |
| 3.3 Etiopatogenia | | 84 |
| 3.4 Diagnóstico | | 87 |
| 3.5 Tratamiento | | 92 |
| 3.6 Pronóstico | | 95 |
| 7. Conclusiones | | 97 |
| 8. Bibliografía | | 98 |

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres, Julieta Noguez Lugo y Mauro Vega Ponce por todo su amor, paciencia, apoyo y sacrificio a lo largo de este camino, porque con su ejemplo y su guía me dieron las herramientas y fortalezas necesarias.

A mis hermanos, Ana Karen Vega Noguez y Julio Alberto Vega Noguez, por el amor y apoyo que me brindaron para poder continuar paso a paso y no dejarme caer, además de las enseñanzas que me llevaron a este logro.

A toda mi familia, todos ellos depositaron su confianza, apoyo, tiempo y amor. Gracias por estar conmigo en las buenas y en las malas, por sus muestras de afecto y aliento.

A la doctora Lila Areli Domínguez Sandoval, por el aprendizaje, apoyo y guía para la realización de esta tesis. Siempre le estaré agradecida por permitirme compartir la dicha de realizar este trabajo con usted.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes constituyen uno de los problemas de salud más frecuentes y menos entendidos en la actualidad. El pénfigo vulgar pertenece al grupo de enfermedades vesículo-ampollares que afectan la mucosa oral y la piel, es una enfermedad que ataca los constituyentes propios de la piel ocasionando lesiones dolorosas que en su mayoría inician en la mucosa oral y preceden a manifestaciones en la piel. La lesión típica del pénfigo vulgar es una ampolla flácida sobre piel sana o, rara vez, sobre una base eritematosa. Al romperse estas ampollas, dejan zonas denudadas, escoriaciones y costras. Se observa desprendimiento de la epidermis a la presión digital lateral, y expansión de la ampolla. En general, las lesiones curan sin dejar cicatriz o sólo se observa una hiperpigmentación residual postinflamatoria.

El desconocimiento por parte de los odontólogos ante esta enfermedad lleva a un mal diagnóstico y un mal tratamiento que empobrecen la calidad de vida del paciente. Es de suma importancia por parte del odontólogo la remisión de estos pacientes con médicos especialistas para que puedan recibir un tratamiento sistémico adecuado.

El pénfigo vulgar (PV) es la variante más común, comprendiendo hasta 80% de todos los casos de pénfigo. Aun así, se trata de una enfermedad rara, con una incidencia mundial reportada de aproximadamente 0.5 casos por cada 100,000 habitantes.

El PV tiene un curso crónico con numerosos episodios de exacerbaciones y remisiones a pesar del tratamiento, si el diagnóstico de esta enfermedad se realiza en etapas tempranas su pronóstico será más favorable.

Los síntomas cutáneos del PV son causados por la fijación de autoanticuerpos del tipo IgG contra las glicoproteínas asociadas con desmosomas, responsables de las uniones intercelulares.

Hoy en día, la mortalidad ha disminuido drásticamente a tan sólo el 10%, adicionándose a las causas propias de la enfermedad las complicaciones relacionadas con el uso de quimioterapia inmunosupresora.

Por lo cual es importante desarrollar este trabajo para tener conocimiento general de la enfermedad y poder diagnosticarlo a tiempo.

Capítulo 1

1. PIEL Y MUCOSAS

El epitelio es un tejido compuesto por células subyacentes sin sustancia intracelular que las separen e incluyen todas las membranas compuestas que recubren el exterior del organismo y las superficies internas. El epitelio es avascular, pero todos los epitelios crecen sobre un tejido conectivo subyacente rico en vasos, del que los separa una capa extracelular de sostén, la membrana basal. Los nutrientes y el oxígeno tienen que llegar desde los vasos capilares a través de esta membrana por difusión a través de las sustancias intercelulares.

Las membranas epiteliales son láminas continuas de células con bordes contiguos que tienen puntos especializados y característicos de contacto íntimo, llamados uniones intercelulares. Estas membranas pueden tener un espesor de una o más capas celulares. El tejido conectivo subyacente forma pequeñas evaginaciones muy vascularizadas, denominadas papilas; la denominación de epitelio proviene de esta relación del griego “*epi*”, sobre; “*theleo*”, papila (1,3).

El tejido epitelial se puede desarrollar a partir de cada una de las tres capas germinales del embrión: ectodermo, mesodermo y endodermo (2,3).

Casi todas las superficies del cuerpo se hallan cubiertas o revestidas por estas capas continuas de células. En la superficie del epitelio constituye la epidermis, que se continua directamente con la capa epitelial que recubre todos los pasajes que llevan a la superficie externa, es decir, vías respiratorias, tubo digestivo, etc.

El epitelio que recubre las grandes cavidades internas del organismo (cardíaca, pulmonares y el abdomen) se denomina mesotelio.

El epitelio que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos y linfáticos se denomina endotelio.

Funciones del epitelio en la que destaca la de proteger el tejido conectivo que recubren, además algunas de las células pueden tener funciones secretorias

o de absorción. El epitelio se puede adaptar para efectuar una función selectiva de absorción y transporte de sustancias. Las membranas epiteliales muy delgadas permiten que los fluidos las atraviesen y puedan actuar como membranas de diálisis, dejando que tanto el agua como los iones las atraviesen, pero las macromoléculas no. El epitelio ayuda a contrarrestar la desecación de células en la superficie del cuerpo expuesto al aire, este tipo de protección se logra gracias a una membrana epitelial de capas múltiples, cuya parte externa se transforma en fuerte queratina, la cual, protege las células inferiores de la deshidratación y evita que el cuerpo absorba agua al sumergirse, además de dar protección contra el desgaste; además en algunos epitelios se conforman de células secretorias, por ejemplo, la producción de moco por el epitelio de las vías nasales. En lo profundo de la membrana, hay numerosas glándulas pequeñas que secretan productos que contribuyen a mantenerla húmeda (2).

En las superficies libres, el epitelio tiene el objetivo general de proteger al organismo del daño mecánico, además de evitar la entrada de microorganismos, pérdida de agua por evaporación, actúa como receptor de estímulos debido a que posee varias terminaciones nerviosas sensitivas. Sobre las superficies internas, en la mayoría de los casos su función es de absorción, secreción o de barrera (1).

El epitelio puede sintetizar y secretar sustancias complejas a partir de moléculas simples, absorción y transportación de sustancias.

Excreción de sustancias dañinas a la economía corporal y facilitación del deslizamiento entre superficies internas (1,3).

1.1 Clasificación de epitelios de acuerdo con su estructura

Durante el desarrollo embrionario, los epitelios que recubren las superficies pueden generar evaginaciones en el tejido conectivo subyacente y formar glándulas, por lo cual encontramos 3 tipos de epitelio:

1. Revestimiento o cubierta membranosa (epidermis, endotelio).

2. Glandular o secretor (células calciformes, glándulas salivales, hipófisis, endometrio).

3. Sensorial o neuroepitelio (retina, epitelio olfatorio).

Los epitelios se clasifican según la cantidad de capas celulares y forma de las células de la capa superficial. Podemos dividir al epitelio en distintos tipos a partir de la cantidad de capas extracelulares que contiene, y según su morfología:

1. Epitelio simple, que está compuesto por una sola capa de células.

2. Epitelio estratificado, si hay dos o más capas.

De acuerdo con su altura las células superficiales se clasifican en: planas, cúbicas o cilíndricas (1,4). En la figura 1 se muestran la diferencia del epitelio simple y estratificado.

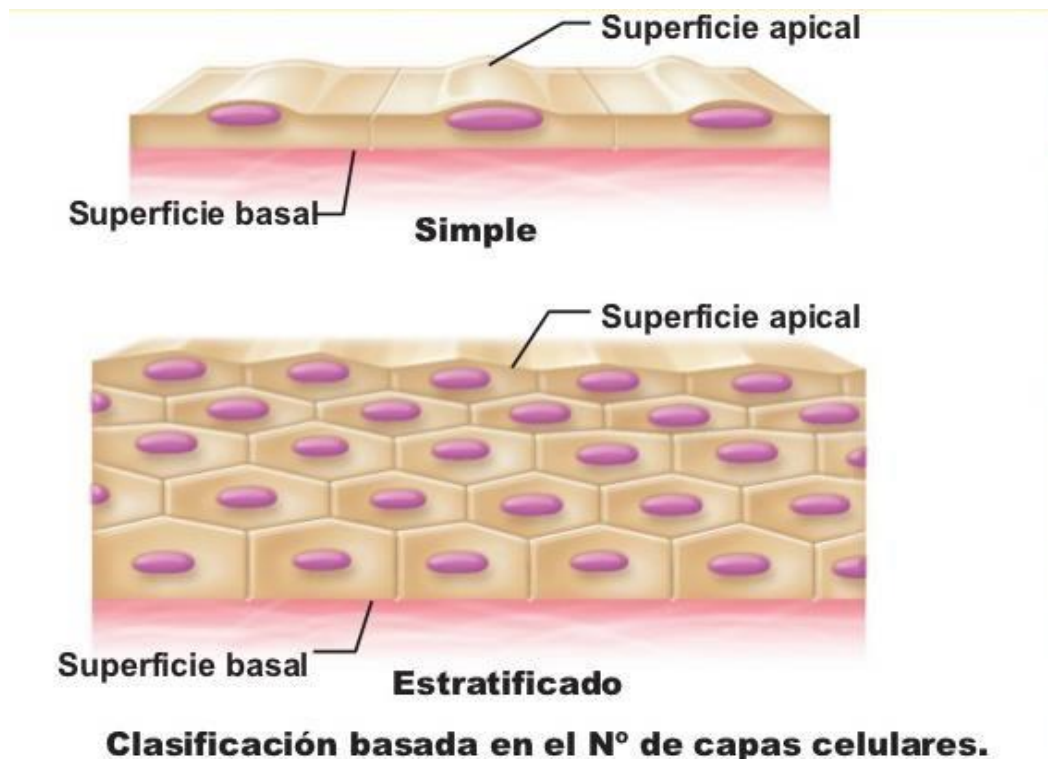


Figura 1. Epitelio simple y estratificado

<https://es.slideshare.net/gustavotoledo/tejido-epitelial-14964664>

Según la forma de las células epiteliales:

1. Epitelios planos o escamosos simples: Formado por células planas, con mucho menos altura que anchura y un núcleo aplanado. Se encuentra en la capa parietal de la cápsula de Bowman en los riñones, endotelio en las grandes cavidades internas del corazón y en todos los vasos sanguíneos y linfáticos.

2. Epitelios cúbicos simple: Formado por células cúbicas, con igual proporción en altura y anchura y un núcleo redondo. Se encuentran en los canalículos secretores de glándulas, túbulos renales y en la superficie de los ovarios.

3. Epitelios prismáticos o cilíndricos simple: Formado por células columnares, con altura mucho mayor que la anchura y un núcleo ovoide más cerca de la base de las células. Se encuentra recubriendo la superficie interna del tubo digestivo y es el epitelio secretor característico de las glándulas. También asumen una forma hexagonal cuando no están especializadas. La función principal del epitelio cilíndrico simple no especializado es proteger las superficies húmedas del cuerpo y puede elaborar secreciones acuosas. El epitelio de este tipo reviste los conductos menores de las glándulas.

4. En el epitelio cilíndrico simple pseudoestratificado o secretor: las células están especializadas para segregar moco, además de dar protección, lo podemos encontrar en el revestimiento del estómago y del canal cervical del útero.

Aquí las células son columnares, dado que su altura varía desde algo mayor que las cúbicas hasta muy altas. Por lo general los núcleos son ovalados y se ubican aproximadamente a la misma altura, más cerca de la base de las células.

5. Estratificado plano: Las células epiteliales se disponen en varias capas, las capas poseen células de diferente morfología. La capa más superficial está constituida por células planas, pavimentosas o escamosas. Sus células se renuevan y se diferencian constantemente. Se compone de cuatro capas diferentes 4) Estrato córneo. 3) Estrato granuloso. 2) Estrato espinoso 1) Estrato basal o germinativo. En la imagen 1 se muestran las diferentes capas que componen el epitelio estratificado plano.

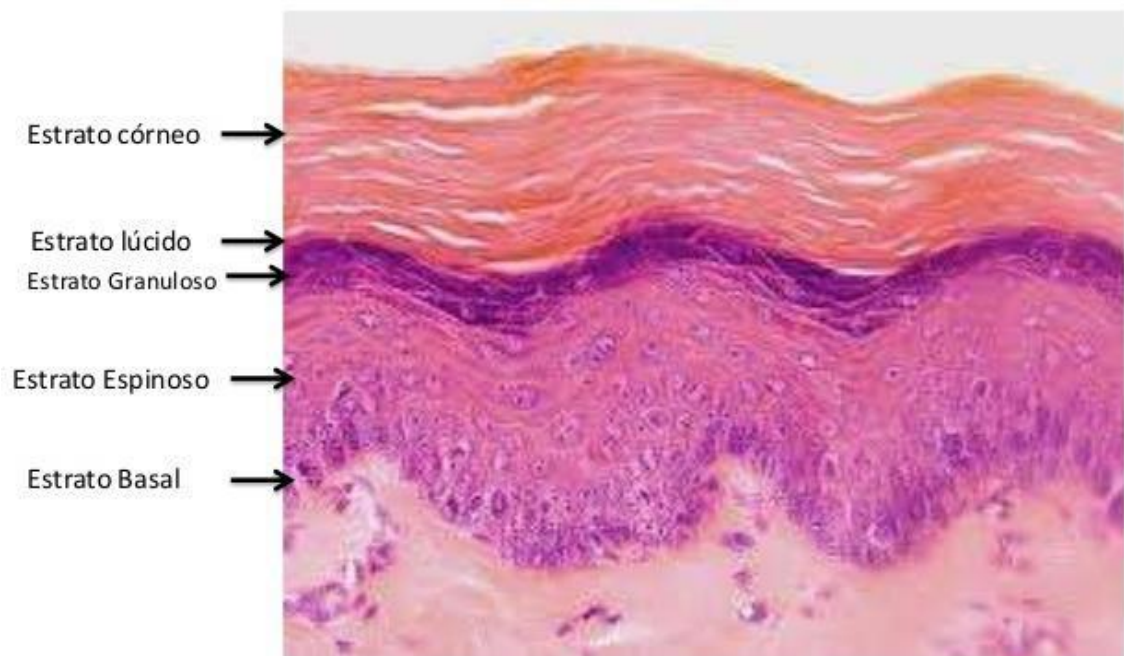


Imagen 1. Capas del epitelio estratificado

<https://image.slidesharecdn.com/tejidosfundamentales-150902220920-lva1-app6892/95/tejidosfundamentales-41-638.jpg?cb=1441231961>

Tipos de epitelios estratificados planos:

a) Epitelios altamente queratinizados (cornificados). El estrato córneo posee numerosas capas de células planas, anucleadas; con abundantes haces de queratina. Ejemplo: Epidermis (gruesa) de las palmas y plantas de las extremidades. Epidermis delgada de la superficie corporal.

b) Epitelios poco queratinizados. Se caracterizan porque el estrato superficial (córneo) posee células planas queratinizadas pero que aún conservan algunos organelos y núcleos aplanados. Ejemplos: mucosas bucal, esofágica, vaginal. Es el epitelio protector más importante de la economía. Forma la epidermis y recubiertas también las fauces y el esófago. En la superficie externa expuesta las células exteriores pierden los núcleos. Además, el citoplasma es reemplazado por queratina, por lo que las células se secan y se transforman en escamosas. En consecuencia, el epitelio se denomina epitelio plano estratificado córneo o queratinizados. En las mucosas interiores, por ejemplo, las fauces y la vagina, las células superficiales no pierden los núcleos y la capa de epitelio se describe como epitelio plano estratificado no córneo o no queratinizado. No obstante, la queratina se encuentra en ambos tipos de epitelio, pero sólo forma la verdadera capa córnea en la superficie de la piel.

6. Epitelio cúbico estratificado: Constituidos por dos o tres capas de células cúbicas. El contorno de las células es poliédrico. Los núcleos generalmente se sitúan en la parte central de las células. Tanto este epitelio como el epitelio cilíndrico estratificado se presentan con poca frecuencia, por ejemplo, hay epitelio cúbico en los conductos de excreción de las glándulas sudoríparas.

7. Epitelio cilíndrico estratificado: Las capas celulares más profundas de este epitelio se asemejan a las del epitelio plano estratificado, pero las células superficiales tienen forma cilíndrica, posee de 3 a 5 capas. Solamente las células más superficiales son de forma cilíndrica o columnar; las de los estratos más profundos poseen formas poliédricas. La distribución de este epitelio es restringida. Se les observa en los conductos secretores interlobulares y principales de glándulas, en la conjuntiva ocular y en la uretra membranosa.

8. Epitelio de transición: Es el cambio producido en la morfología de una superficie epitelial cuando un tipo de epitelio se modifica a otro tipo. Ejemplos: De epitelio faríngeo (estratificado plano) a un epitelio laríngeo (seudo

estratificado cilíndrico ciliado). Todas las células epiteliales están capacitadas en cierto grado para acomodarse a variaciones de la superficie epitelial, pero esto vale especialmente para el epitelio de transición que recubre los órganos huecos que sufren grandes variaciones de volumen. En estado contraído se distinguen muchas capas celulares, de las cuales las más basales tienen forma cúbica o cilíndrica. Después siguen varias capas de células poliédricas, que finalizan con una capa superficial de células grandes con una superficie libre convexa característica. En estado dilatado, es decir, cuando el órgano hueco está estirado, se modifica la distribución de las células, que se adaptan a la variación de superficie; por lo general sólo se distinguen una o dos capas de células cúbicas recubiertas por una capa superficial de células cúbicas bajas grandes o casi planas ("células paraguas"). Cabe señalar que algunos autores consideran al epitelio de transición como pseudoestratificado. El epitelio de transición se encuentra sólo en las vías urinarias excretoras, por ejemplo, la vejiga, por lo que a menudo se denomina urotelio (1,4). En la figura 2 se muestran los diferentes tipos de epitelio estratificados según la forma de las células.

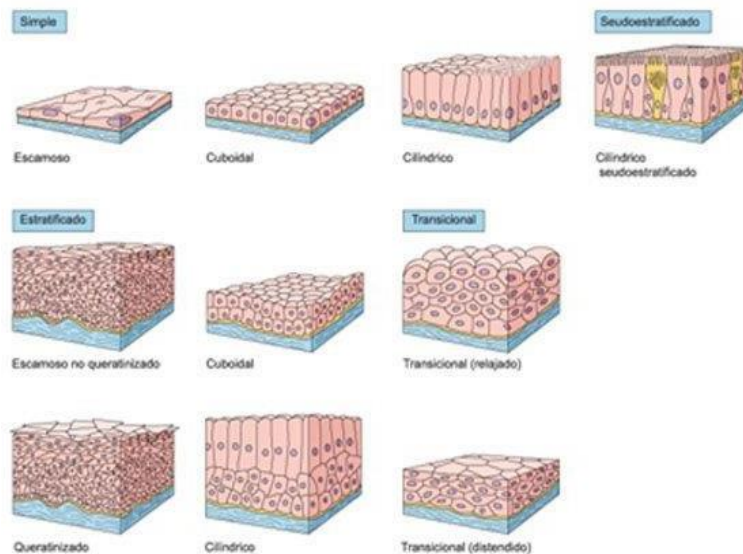


Fig. 2 Tipos de Epitelios

<https://www.saberdeciencias.com/apuntes-de-biologia/72-tejido-epitelial-clasificacion>

1.1.1 Características citológicas especializadas de los epitelios

Los epitelios se caracterizan por la tendencia a formar membranas conexas. En las superficies laterales hay especialización de plasmalema cuya función es mantener el contacto con las células adyacentes. La superficie libre puede presentar una forma especial. De acuerdo con las funciones específicas del epitelio. El extremo distal de la célula correspondiente a la superficie libre, por lo tanto, es diferente del extremo proximal, basal, por lo que se dice que las células están polarizadas. La polaridad incluye también la ubicación de los organelos dentro de la célula. La polaridad se manifiesta cuando muchas proteínas de membrana solo se desplazan (por difusión lateral) dentro de un espacio limitado de la membrana celular, que en consecuencia está constituido por dominios de membrana separados. Estos dominios se mantienen debido a que las células crean barreras proteicas bajo la forma de contactos celulares (1).

1.1.2 Epitelios de la mucosa oral

La cavidad bucal es una estructura que se encuentra comunicada con el exterior. Requiere entonces de una membrana mucosa de recubrimiento de superficie húmeda.

La mucosa bucal, al igual que toda mucosa, está conformada por 2 capas de tejidos, de estructura y origen embriológico diferente:

- Tejido epitelial, capa superficial de origen ectodérmico.
- Tejido conectivo (lámina propia o corion), capa subyacente de origen ectomesenquimático.

Entre ambos tejidos se encuentra la membrana basal, que se observa ondulada por la presencia de papilas del corion y crestas epiteliales, que facilitan la nutrición entre el epitelio avascular y el conectivo vascular.

Puede existir una tercera capa de tejido conectivo laxo, la submucosa, presente en algunas zonas de la mucosa oral. En la imagen 2 se puede observar la mucosa que compone a la cavidad oral.

Esta integrada por dos capas:

- Una capa superficial constituida por tejido epitelial: el epitelio.
- Una capa subyacente de tejido conectivo : la lámina propia o corion
- Ambas están conectadas con la membrana basal.

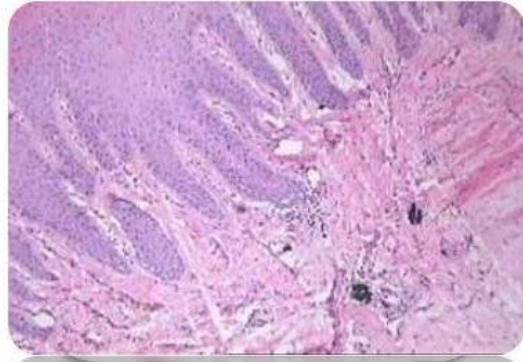


Fig. 3 Mucosa oral

1. bp.blogspot.com/-cGirbnYt-wk/VmY4Ik0y19I/AAAAAAAAA60/3zk4YAPdWIk/s1600/mucosa-bucal-6-728.jpg

TEJIDO EPITELIAL: El epitelio de la mucosa oral es de tipo plano o escamoso pluriestratificado. Puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no cornificado, y según la ubicación presentar diferencias estructurales y funcionales. Sus células se encuentran firmemente unidas entre sí, conformando una barrera funcional de protección.

1.- Epitelio plano pluriestratificado queratinizado:

El epitelio de la mucosa oral está constituido principalmente por dos poblaciones celulares:

a) Población intrínseca. Esta población está formada por los queratinocitos, constituyen un 90% de la población celular del epitelio de la mucosa oral. En su evolución migran desde las capas más profundas hacia la superficie de este. Producida la mitosis, pueden permanecer en la capa basal o dividirse y migrar de nuevo hacia el exterior, siendo así células especializadas hasta convertirse en ocasiones en una escama queratinizada (anucleada) que más tarde se descama y cae al epitelio bucal. Esta población se renueva constantemente.

Este mecanismo de auto renovación está controlado por un equilibrio en la mitosis de las células de la capa basal y la descamación de la capa más superficial, en un ciclo que dura aproximadamente 14 días. Al igual que la piel, el epitelio de la mucosa oral está organizado en unidades epiteliales proliferativas.

Los queratinocitos se pueden disponer en 4 capas o estratos:

-Basal: Capa única de células cúbicas con núcleo redondo y basófilo, lo cual indica su intensa actividad sintetizadora de proteínas, en la cual se localizan las células madre del epitelio, los queratinocitos son junto los fibroblastos del corion los encargados de formar la lámina basal que une al epitelio y al corión. Los queratinocitos más inmaduros se encuentran en el estrato basal y espinoso, este tipo de queratinocitos, es capaz de producir IL1, TGF, TNF, moléculas de adhesión ICAM-1, las cuales cumplen un papel importante en la migración celular, contribuyendo a la organización espacial de los epitelios en desarrollo y a la reparación de heridas.

-Espinoso: Es la segunda capa, formada por varias capas de células poligonales de núcleo redondo más o menos pequeño, citoplasma ligeramente basófilo y presenta abundantes tonofibrillas (haces de tonofilamentos) y puentes intercelulares (desmosomas).

-Granuloso: En esta capa se encuentran 2 o 3 capas de células aplanadas o escamosas, con un pequeño núcleo de cromatina densa. Los tonofilamentos son muy abundantes. En este estrato se identifican los cuerpos de Odland o queratinosomas, los cuales son organoides de células granulosas más profundas. Estos queratinosomas no se encuentran en epitelios no queratinizados y cumplen un papel importante en el proceso de queratinización.

-Córneo: Formado por células planas sin núcleo evidente, carecen de organoides y están compuestas por filamentos agrupados de forma compacta, que se forman a partir de tonofilamentos de citoqueratina. La célula queratinizada toma la apariencia de una escama compacta y deshidratada. Su

membrana es más gruesa, a este nivel los desmosomas desaparecen y las células entran en contacto mediante interdigitaciones.

b) Población extrínseca. De origen ajeno al epitelio, está formada por células permanentes y células transitorias. Representa el 9% de la población del epitelio y está formado por tres tipos de células:

1. Melanocitos. Células claras, núcleo pequeño, aspecto dendrítico, con abundantes gránulos precursores de melanina que, en estados tempranos, se denominan premelanosomas y carecen de melanina.

2. Células de Merkel. Se encuentran entre las células de la capa basal del epitelio. Son células sensoriales para la percepción de la presión.

3. Células de Langerhans. Estas células son las presentadoras de antígeno a los linfocitos T, de manera que son las iniciadoras de la respuesta inmunológica rápida. Aparecen en el estrato espinoso en la mayoría de los casos y poseen prolongaciones de morfología dendrítica y en su interior poseen gránulos de Birbeck.

Derivan del mesénquima y pertenecen al sistema mononuclear fagocítico. La secreción de paracrina GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, macrófagos y monocitos) por parte del queratinocito activado, estimula la expresión de moléculas ICAM-1 y la secreción de óxido nítrico por parte de estas células. Por otra parte, la secreción de paracrina de TNF por las células de Langerhans estimula la expresión de moléculas ICAM en los queratinocitos.

-Población extrínseca o transitoria: Corresponde al 1% aproximadamente de las células del epitelio y está constituida por granulocitos, monocitos y linfocitos sanguíneos que pueden infiltrarse. En la figura 4 se puede observar la población extrínseca del epitelio bucal.

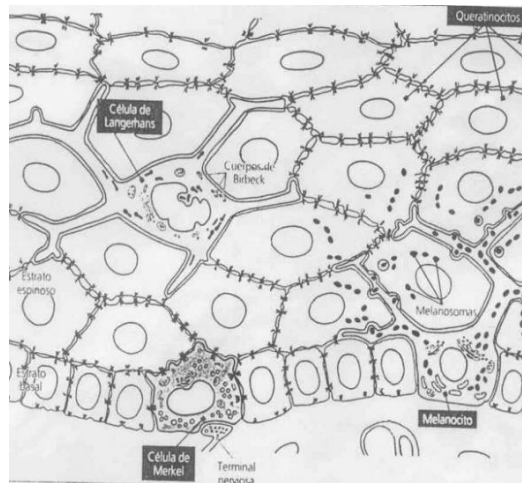


Fig. 3 Población extrínseca de la mucosa oral
<https://fer162428alt.files.wordpress.com/2014/03/celula.png>

1.1.3 Clasificación histopatológica de la mucosa oral

Dependiendo del grado de queratinización de los queratinocitos en la cavidad oral, podemos encontrar tres tipos de epitelio, los cuales pueden ser clasificados desde un punto de vista histológico en tres tipos:

A.-Epitelio plano estratificado ortoqueratinizado: En este encontramos las cuatro capas antes descritas.

B.-Epitelio plano estratificado paraqueratinizado: Presenta características similares al queratinizado a nivel del estrato basal, espinoso y granuloso, aunque presenta gránulos poco desarrollados. Las diferencias fundamentales están en el estrato córneo, ya que las células de este estrato conservan su núcleo y algunos organelos, lo cual indica metabolismo celular escaso.

C.-Epitelio plano estratificado no queratinizado. En este tipo de epitelio no existe una capa córnea superficial y carece de estrato granuloso, aunque se pueden formar gránulos incompletos. Encontramos tres capas principalmente:

-Capa basal.

-Capa intermedia. Posee células poliédricas con núcleo redondo con abundante cantidad de glucógeno, las células no tienen aspecto espinoso, estando asociadas mediante desmosomas e interdigitaciones.

-Capa superficial. Son células aplanadas, nucleadas de aspecto normal.

Clasificación histo-topográfica y funcional de la mucosa

La estructura morfológica de la mucosa varía por la adaptación funcional a la influencia mecánica que actúa sobre ella, en las diferentes regiones de la cavidad bucal. Sobre la base de estos criterios funcionales se puede dividir la mucosa bucal en tres tipos principales. En el cuadro 1 se muestran las localizaciones de los diferentes tipos de mucosa:

1. Mucosa de revestimiento: Labio (cara interna), mejilla, paladar blando, piso de la boca, superficie ventral de la lengua, mucosa alveolar y vestibular. Esta mucosa reviste zonas de la cavidad oral que no están expuestas a fricción o presión. Cumple funciones de protección.

El epitelio es de tipo no queratinizado, con un corion laxo o semidenso, presentando una submucosa de tejido conectivo laxo bien definida. Presenta la capacidad de distenderse y de adaptarse a la contracción y relajación de las mejillas, labios y lengua, y a los movimientos del maxilar inferior, producidos durante la masticación.

A nivel de la submucosa podemos encontrar: glándulas salivales menores, tejido adiposo o fibras musculares estriadas, dependiendo de la zona que tapiza esta mucosa.

2. Mucosa masticatoria: encía y paladar duro. Esta mucosa se ubica en zonas sometidas a fenómenos de presión y fricción, producto del proceso de masticación. Esta mucosa se encuentra adherida al hueso y no experimenta estiramiento.

El epitelio que posee es de tipo queratinizado o paraqueratinizado, con numerosas crestas epiteliales que se corresponden con las papilas del corion. El corion es denso o semidenso, presentando gruesos manojos de fibras colágenas que se insertan en el periostio. La submucosa está ausente, excepto en los bordes laterales del paladar duro, donde existe tejido adiposo y glandular.

3. Mucosa especializada: Superficie dorsal y bordes de la lengua. Esta mucosa recubre la superficie dorsal y lateral de la lengua y se caracteriza por presentar una superficie muy irregular, por la presencia de numerosos solevantamientos denominados papilas linguales.

Posee un epitelio que en algunas zonas presenta cornificación. La lámina propia es relativamente densa y muy inervada. La submucosa de tejido conectivo laxo, se ubica entre los fascículos musculares, muy abundantes en la lengua.

Esta capa aloja botones gustativos intraepiteliales, de función sensitiva, encargados de la recepción de estímulos gustativos. Estos botones se localizan en el epitelio de las papilas linguales fungiformes, foliadas y caliciformes, ubicadas en la cara dorsal de la lengua.

En la zona profunda de la mucosa especializada se ubican numerosos adenómeros de secreción mixta (glándulas de Blandin y Nuhn) que mantienen la humedad del epitelio y de las papilas gustativas. En la figura 4 se muestran los tipos de mucosa bucal de acuerdo a su función.

| |
|---|
| Revestimiento |
| <ul style="list-style-type: none">• Mucosa de los carrillos• Paladar blando• Vientre de lengua• Piso de boca |
| Masticatoria |
| <ul style="list-style-type: none">• Encías• Paladar duro |
| Especializada |
| <ul style="list-style-type: none">• Dorso de la lengua |

Cuadro 1. Organización de los diferentes tipos de mucosas

http://salud.edomex.gob.mx/isem/documentos/temas_programas/sbucal/Manuales/MANUAL%20PARA%20LA%20DETECCION%20DE%20ALTERACIONES%20DE%20LA%20MUCOSA%20BUCAL.pdf

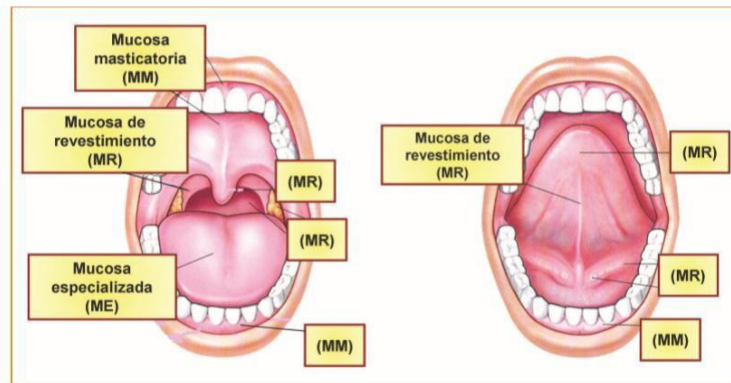


Fig. 4 Tipos de mucosa bucal de acuerdo a su función

Adaptado de: Thibodeau G, Patton G. Anatomía y fisiología. 8a Edición. Editorial Mosby, St. Louis 2007.

1.2 Uniones intercelulares

Las células epiteliales están íntimamente relacionadas entre sí por las uniones intercelulares, las cuales ayudan a la integración de los tejidos.

1.2.1 Dominio basolateral

Incluye las superficies basal y lateral de la membrana celular, podemos subdividirla en dos regiones; membrana plasmática lateral y membrana plasmática basal.

Una propiedad fundamental del tejido epiteliales son la estrecha cohesión que existe entre las células, que permite la formación de capas adherentes con permeabilidad selectiva. En la figura 5 podemos observar los diferentes dominios que componen una célula epitelial.

1.2.2 Especialización de la membrana lateral

Las especializaciones de la membrana lateral revelan la presencia de complejos de unión que mantienen unidas células epiteliales continuas que pueden clasificarse en tres tipos:

1. **Uniones de oclusión o estrechas** (TJ, “tight junctions”), que integran células para formar una barrera impermeable, que impide que el material siga

una vía intercelular al pasar a través de la vaina epitelial. Incluyen la zónula ocludens oclusores zonulares.

2. Uniones de anclaje (AJ, “adherens junctions”), que conservan la adherencia entre las células y entre estas y la lámina basal, unen de forma mecánica las células entre sí. Incluyen la zónula adhaerentes, las fasciae adherentes y los desmosomas, o a la matriz extracelular bajo la forma de hemidesmosomas y adhesiones focales.

3. Uniones comunicantes, que permiten el movimiento de iones o moléculas de señalamiento entre las células, median la comunicación entre dos células adyacentes e incluyen los nexos y sinapsis (1, 2, 5, 22).

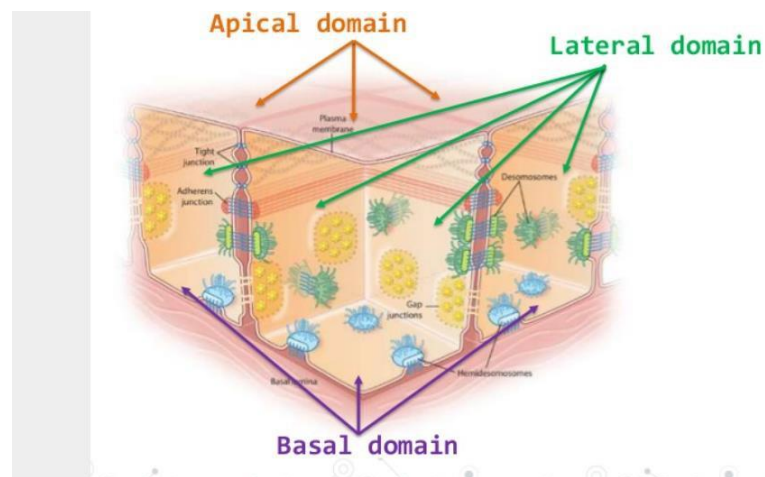


Fig.5 Dominios de una célula epitelial

<https://www.slideshare.net/MohiuddinMasum1/cell-junction-junctional-complexes>

1.2.3 Adhesión celular y moléculas de adhesión celular

Las células del mismo tipo poseen la capacidad para reconocerse y relacionarse selectivamente entre sí durante el desarrollo de los distintos tejidos y órganos en el feto. Esta forma de adhesión celular es mediada por distintos tipos de moléculas “Moléculas de adhesión celular (CAM)”.

Cuando se produce la unión entre dos moléculas de adhesión idénticas se denomina unión homófila, cuando la unión se da entre dos tipos diferentes de moléculas de adhesión se le llama unión heterófila. Además, existen uniones mediadas por una molécula de adaptación. Estas últimas se encuentran bajo

la forma de lectinas, secretadas por muchos tipos celulares; son proteínas con propiedades fijadoras de hidratos de carbono que pueden ser muy específicas. Las lectinas tienen más de un sitio de unión para hidratos de carbono, por lo que están capacitadas para actuar como intermediarios entre moléculas de adhesión celular entre dos células.

Las cadherinas son un grupo de moléculas de adhesión celular cuya adhesión requiere de la presencia de iones de Ca^{+} , son todas glucoproteínas transmembrana con sitios de unión sobre las moléculas de hidrato de carbono localizadas sobre la superficie externa de la célula e incluyen, por ejemplo, cadherina E (que se encuentra sobre todo en el tejido epitelial), esta es necesaria para que las células epiteliales se mantengan unidas. Todas las células tienen sobre la superficie cadherinas específicas para determinados tipos celulares. La adhesión de estas moléculas es de tipo homófila.

El extremo citoplasmático de las moléculas de cadherinas está unido mediante proteínas insertadas denominadas cateninas a los filamentos de actina del citoesqueleto, lo cual es decisivo para la fuerza de las uniones entre las células (1).

-Complejo de contacto: Se encuentra sobre las superficies laterales de las células epiteliales, por debajo de la superficie libre. Se compone de tres tipos de contacto: oclusores zonulares o zonula occludens, zonula adherente y desmosomas.

1. Oclusores zonulares (tight junction)

Estos impiden el movimiento de proteínas de membrana y actúan para prevenir el movimiento intercelular de moléculas hidrosolubles.

Estos oclusores también se conocen como uniones estrechas, se encuentran inmediatamente por debajo de la superficie libre del epitelio, donde la capa externa de las membranas de dos células vecinas se acerca hasta aparentemente fusionarse, forman una unión parecida a un cinturón que circunda toda la célula. Las membranas de las células se aproximan entre sí y se fusionan sus hojuelas externas, a continuación, se divergen y fusionan

nuevamente varias veces dentro de una distancia de .01 a 0.3 nm. En los puntos de fusiones las proteínas ocludinas y claudinas se unen entre sí y forman un sello que sella el espacio intercelular. Mediante criofractura se muestra un aspecto “acolchonado” de filamentos anastomosados, conocidos como filamentos de unión estrecha. La ocludina se relaciona con dos proteínas de la placa citoplasmática ZO-1 y ZO-2(1).

A la fecha se han identificado una gran cantidad de proteínas que componen a las TJ. Estas pueden ser categorizadas dentro de tres grupos: 1) proteínas integrales de membrana (occludina, E-cadherina y claudinas, principalmente); 2) proteínas citoplasmáticas asociadas a la periferia (ZO-1/2/3, PATJ, etc.), que organizan a las proteínas integrales de membrana y las conectan a los filamentos de actina o a otras proteínas citoplasmáticas; y 3) proteínas de señalización (β -catenina, ZONAB, etc.), que pueden estar involucradas en el proceso de ensamble de las uniones, cuya función es activar ciertas vías de señalización en el interior de la célula y además regular la transcripción de diferentes genes asociados con el movimiento y la proliferación celular. La ocludina y claudina participan en la formación de la unión estrecha, además son proteínas que obliteran el espacio intercelular y forman los filamentos de la unión estrecha ya descritos. Las claudinas no forman adherencias celulares fuertes, como resultado, su contacto debe reforzarse mediante cadherinas, que también son proteínas de oclusores zonulares citoplasmáticas, como ZO1, ZO2 y ZO3.

Las uniones estrechas actúan de dos formas: a) impiden el movimiento de proteínas de membrana del dominio apical al basolateral y b) fusionan membranas plasmáticas de células adyacentes para impedir el paso de moléculas hidrosolubles. Actúan como barrera a la difusión de fluidos entre dos compartimentos, pero con permeabilidad selectiva a los iones, factores de crecimiento, agentes patógenos y otros solutos; las diferencias en permeabilidad dependen del tipo de epitelio y las condiciones en las que se encuentran. Asimismo, las TJ también impiden la difusión de las proteínas y

los lípidos de la membrana plasmática que se encuentra en la región apical a la basolateral y viceversa, manteniendo la composición diferencial en cada zona. Según sean el número y los patrones de los filamentos en la zónula, se dice que algunas uniones estrechas son herméticas y otras permeables. Estos términos señalan la eficiencia de las células para conservar la integridad de la barrera epitelial entre dos compartimientos corporales adyacentes (1, 2, 5, 22). En la figura 6 se da un ejemplo de uniones estrechas.

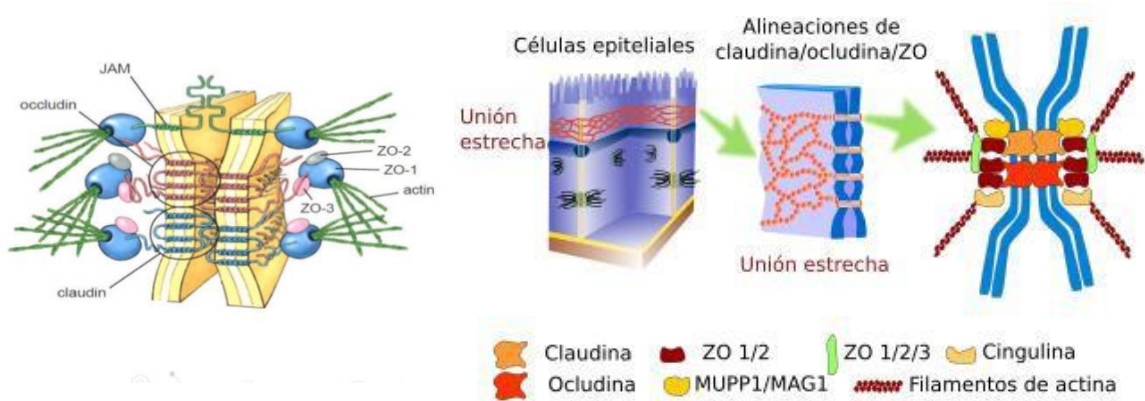


Fig. 6 Uniones estrechas

<https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/3-complejos.php>

2. Zónulas Adherentes

Las zónulas adherentes, se encuentra por debajo de la zonula occludens, son uniones semejantes a un cinturón que ayudan a unir entre sí células contiguas. Donde las células parecen divergir y luego transcurrir por una distancia de 15 a 20 nm. Entre las hojuelas externas de las membranas está ocupado por las moléculas extracelulares de cadhaerinas, que en parte se fija a la placa sobre la cara citoplasmática y en parte se une en la hendidura intercelular a moléculas de cadhaerina correspondientes de la membrana de la célula vecina. Estas proteínas integrales dependientes de Ca^{+} de la membrana celular son proteínas enlazadoras transmembranales. Su superficie intraplasmática se une a una región especializada de tejido de la membrana

celular, un haz de filamentos de actina que se encuentran unidos entre sí y a la membrana de la célula mediante vinculina y actina alfa. La región extracelular de las caderinas de una célula forma enlaces con las de la célula contigua e intervienen en la formación de la zónula adherente. Esta unión no solo fija las membranas entre sí, sino también une el citoesqueleto de las dos células (22). En la figura 7 podemos observar un ejemplo de uniones adherentes.

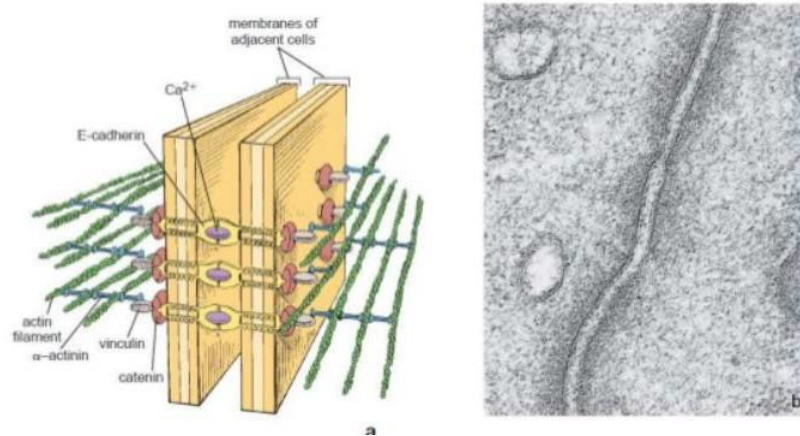


Fig. 7 Uniones Adherentes

<https://www.slideshare.net/MohiuddinMasum1/cell-junction-junctional-complexes>

3. Desmosomas

Los Desmosomas son uniones similares a soldaduras a lo largo de las membranas laterales de la célula que contribuyen a resistir la fuerza de deslizamiento. Son el último de los componentes de unión. No adoptan la forma de cinta y son casi circulares. Estas uniones semejantes a puntos de soldadura parecen distribuirse al azar a lo largo de las membranas laterales de las células de epitelio simple y la totalidad de las membranas celulares de epitelios escamosos estratificados, en especial en la epidermis.

Las placas de inserción de forma discal están compuestas por proteínas de inserción como las desmoplaquina y placoglobina. En la región de las placas de inserción opuestas, el espacio intercelular tiene 20nm de ancho. Las

membranas celulares presentan el espesor habitual, pero sobre la cara citoplasmática de cada membrana se observa material electrodens o en forma de placa. Las placas densas son sitios de fijación de filamentos intermedios citoplasmáticos (compuestos de queratina) que convergen hacia los desmosomas. Los filamentos de queratina no finalizan en la placa densa, sino entran en contacto con ella, forman un lazo en horquilla en la capa densa y vuelven al citoplasma.

Las superficies citoplasmáticas de las proteínas enlazadoras transmembranales se unen a las desmoplaquinas y placoglobinas y conforman la placa, la placa contiene las proteínas placoglobina y desmoplaquina, que fijan la placa a los filamentos de queratina y así anclan la placa al citoesqueleto. Además, en el plasmalema cercano a la placa se encuentran glucoproteínas transmembranales pertenecientes a la familia de las cadhaerinas, denominadas desmogleína y desmocolina. Estas proteínas se fijan con su dominio citoplasmático a la placa, mientras que con sus dominios extracelulares se unen a los correspondientes dominios extracelulares de las moléculas de la membrana celular opuesta, de este modo se unen dos membranas celulares por desmosoma, y a través de la placa y los filamentos de queratina, las células del epitelio forman una estructura fundamental citomecánica, de gran fuerza (1,22).

La desmogleína y desmocolina son componentes extracelulares de las proteínas enlazadoras transmembranales dependientes de Ca^{+} de la familia de las cadhaerinas. En presencia de Ca^{+} , se enlazan con proteínas enlazadoras transmembranales de la célula adjunta. Cuando existe una sustancia química quelante de Ca^{+} , los desmosomas se rompen en dos mitades y se separan las células. En consecuencia, para la formación de un desmosoma se requieren dos células (22). En la figura 8 se muestra un esquema de un desmosoma.

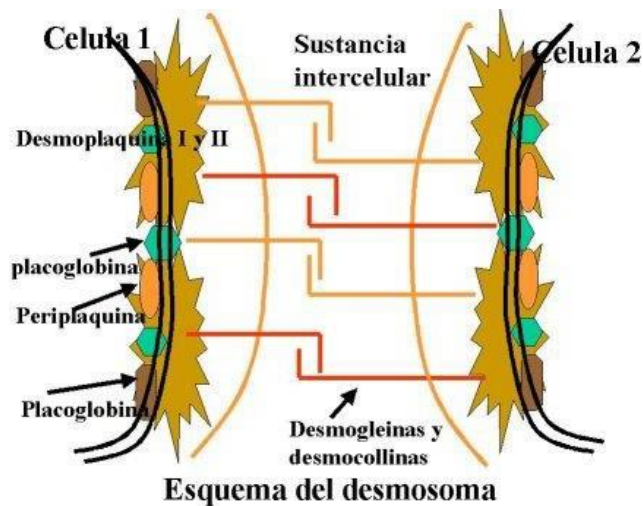


Fig. 8 Representación de Desmosoma

<https://www.uv.es/derma/CLindex/CLampollosas/desmo1.htm>

La función básica de los desmosomas es unir el citoesqueleto de queratina de una célula a la de la célula adyacente. Para ello es necesario la existencia de proteínas que intermedien en esta unión ya que las queratinas no atraviesan la membrana celular. En los desmosomas existen varias proteínas que pueden ser agrupadas en 3 grupos funcionales: los filamentos de queratina, las plaquinas y las desmogleínas.

Los filamentos de queratina se unen a las plaquinas que están justo debajo de la membrana plasmática y se unen a las proteínas de transmembrana, las desmogleinas. Estas desmogleinas se unen a las desmogleinas/plaquinas/queratinas de la célula adyacente uniendo las dos células. En la imagen 3 se representan las diferentes uniones intercelulares.

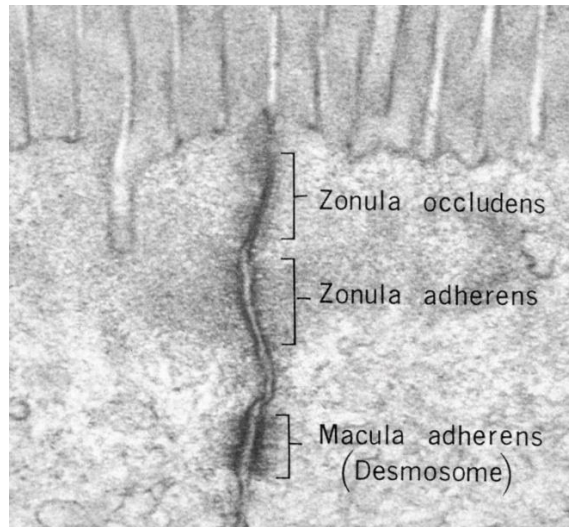


Imagen 3. Uniones intercelulares

<https://twitter.com/histopatolomon/status/1101637644411387904>

1.2.2 Especializaciones de la superficie basal

Tres características importantes que destacan la superficie basal de los epitelios: lamina basal, plegamientos de la membrana plasmática y hemidesmosomas.

a) Lámina Basal

Un epitelio se encuentra separado del tejido conectivo subyacente por la capa extracelular de sostén, denominada membrana basal. Se observa un engrosamiento de unos 50nm, compuestos de un reticulado de finos filamentos. Este engrosamiento se denomina lamina densa y sigue exactamente la membrana basal celular de las células epiteliales. Entre la lámina densa y la membrana celular se encuentra la lámina lúcida. En conjunto, la lámina densa y la lámina lucida se denominan lamina basal. Por debajo de la lámina basal se encuentra una zona angosta, más variable compuesta por fibras reticulares incluidas en sustancia basal integradas por proteínas y polisacáridos. Esta zona también se le denomina lamina reticular y junto con la lámina densa constituyen la membrana basal, esta se compone de un fino reticulado de la glucoproteína adhesiva laminina, colágeno tipo IV,

glucoproteína entactina y un proteoglucano denominado perlecano. El colágeno tipo IV se encuentra exclusivamente en la lámina basal, donde conforma un reticulado de filamentos que representa la parte central de la lámina densa. El resto de las moléculas que intervienen estabilizan la capa mediante entrecruzamientos de moléculas de colágeno y de laminina, pero además la laminina fija la lámina densa a las células epiteliales suprayacentes, dado que la laminina posee varios dominios con distintas características de unión. Uno de ellos se puede unir a los receptores de superficie de las células epiteliales, mientras que otro se une al colágeno tipo IV de la lámina densa. El receptor de laminina de las células epiteliales es una proteína transmembrana del mismo tipo que el receptor de la fibronectina y pertenece al grupo de integrinas. La entactina es una glucoproteína sulfatada que une la laminina y el colágeno no tipo IV de la lámina densa. En los epitelios estratificados expuestos a fuerte acción mecánica, es especial el epitelio plano no estratificado de la epidermis, también se encuentran las denominadas fibrillas de anclaje. El epitelio plano estratificado se une además con la lámina basal mediante numerosas hemidesmosomas, de los cuales se extienden filamentos de colágeno tipo VII que anclan en el tejido conectivo subyacente.

Funciones de la lámina basal: actúa como sostén del epitelio, permite la fijación de la parte inferior del epitelio con la matriz extracelular subyacente, en especial con el colágeno que contiene, actúa como filtro molecular pasivo. La lamina basal también actúa como filtro celular, dado que permite el paso de ciertas células como glóbulos blancos, relacionados con la defensa contra microorganismos invasores. Y también impide que otros tipos de células de tejido conectivo ingresen al epitelio. En relación con los procesos de cicatrización posteriores a lesiones epiteliales, la lámina basal actúa como capa de sostén para la migración de células nuevas desde bordes circundantes de la herida hacia la zona dañada. Por último, la lámina basal influye sobre la diferenciación y la organización celulares, dado que las moléculas de la matriz extracelular reaccionan con los receptores de superficie

celulares y así actúan como moléculas señal (1). En la figura 9 se observan los componentes de la lámina basal.

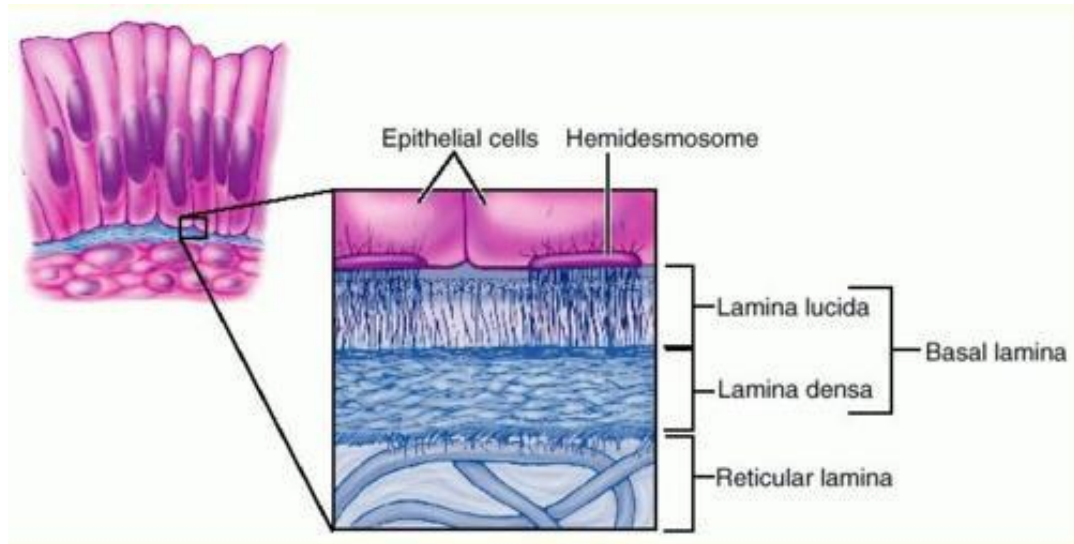


Figura 9 Representación de los componentes de la lámina basal

<https://quizlet.com/295178679/enfermedades-de-la-membrana-basal-flash-cards/>

b) Plegamientos de la membrana plasmática

La superficie basal de ciertos epitelios posee múltiples plegamientos que incrementan el área de superficie y dividen el citoplasma basal y muchas mitocondrias en plegamientos digitaliformes. Las mitocondrias proporcionan la energía necesaria para el transporte activo de iones al establecer gradientes osmóticos que aseguran el movimiento del agua a través del epitelio, como en los túbulos renales (22).

c) Hemidesmosomas

Se componen de solo la mitad de un desmosoma y pertenecen también al grupo de contactos de anclaje; solo se encuentran sobre la superficie basal de las células epiteliales, donde no hacen contacto con las células adyacentes, sino que limitan con la sustancia extracelular del tejido conectivo, de este modo, los hemidesmosomas no median contactos entre las células, sino entre

células y matriz extracelular (lamina basal). Aquí los filamentos de actina terminan en la placa sin formar lazos como en los desmosomas.

Las proteínas transmembranales pertenecen al grupo de las integrinas, que se unen mediante su dominio extracelular a proteínas de la lámina basal con filamentos intermedios de queratina con la porción intracelular de la placa, mientras que la porción extracelular se une con los componentes de la lámina basal (1). En la figura 10 se ve representado un hemidesmosoma.

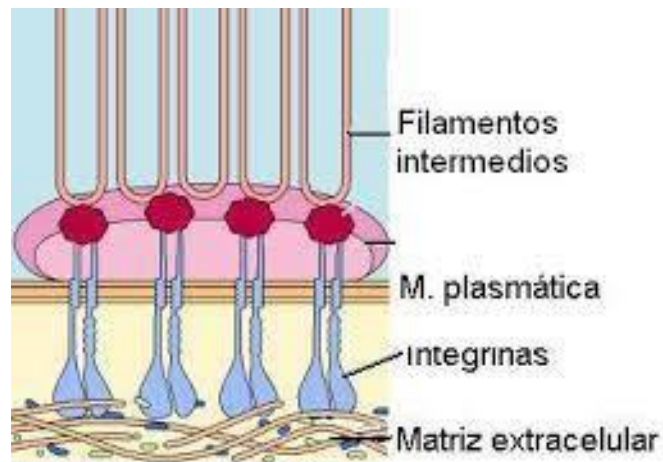


Figura 10 Hemidesmosoma

http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_04.htm

Capítulo 2

2. Inmunidad de mucosas

El sistema inmunológico protege al organismo de agentes microbianos patógenos, toxinas, partículas extrañas, células tumorales y procesos autoinmunes. Constituya una fuerte barrera defensiva contra la invasión de agentes nocivos; de no suceder esto, se presentará una inmunodeficiencia de expresión clínica variable. La esencia de la función del sistema inmune es su gran capacidad para la discriminación a lo que pertenece al organismo y lo que no, conservando así su individualidad (6).

Las células y las moléculas responsables de la inmunidad forman parte del sistema inmunitario y la respuesta colectiva y, coordinada frente a sustancias extrañas se denomina respuesta inmunitaria.

La defensa frente a los microorganismos esta medida por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adquirida o adaptativa.

Las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas son componentes de un sistema integrado de defensa del huésped en los que numerosas células y moléculas funcionan de forma cooperativa. Existen dos vínculos importantes entre estos dos tipos de inmunidad: 1) la respuesta de la inmunidad innata a los microorganismos estimula la inmunidad adquirida e influyen en la naturaleza de las respuestas adaptativas, 2) las respuestas de las inmunitarias adquiridas o adaptativas utilizan muchos de los mecanismos efectores de la inmunidad innata para eliminar los microorganismos y suelen actuar aumentando la actividad antimicrobiana de los mecanismos de defensa de la inmunidad innata.

2.1 Inmunidad innata

También denominada natural o naive, comprende los mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presentes antes de que se produzca la infección y

preparados para responder con rapidez ante esta. Estos mecanismos reaccionan solo frente microorganismos y no frente a sustancias no infecciosas y responden de la misma manera contra infecciones repetidas. Se pone de manifiesto desde la primera vez que se enfrenta a cualquier patógeno; por ello no requiere de sensibilización y es inespecífica.

Los principales componentes: 1) Barreras físicas y mecánicas, como epitelios y sustancias antimicrobianas sintetizadas en las superficies epiteliales; 2) Células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) y linfocitos citolíticos naturales (NK, natural killers); 3) Proteínas de la sangre que incluyen componentes del sistema del complemento y otros medidores de la inflamación, y 4) Proteínas que reciben el nombre de citocinas, que regulan y coordinan numerosas actividades de las células de la inmunidad innata (7). Existen factores que influyen en su efectividad. Éstos pueden ser internos como la edad, el sexo, el grado de nutrición, la fatiga, el estrés, etcétera o externos como la temperatura, la contaminación, las radiaciones, los medicamentos, etcétera. Otros mecanismos participantes en la inmunidad natural o innata son la inflamación y la fagocitosis, la cual, a través de la presentación del antígeno al linfocito, establece una interacción eficaz entre la inmunidad natural y la activación de la específica. La inmunidad natural o innata es la primera línea de defensa e influye de manera importante en la dirección que seguirá el otro tipo de inmunidad: la específica o adquirida.

Esta inmunidad es innata porque se nace con las células y las moléculas que la identifican, es inespecífica por que los receptores que reconocen a muchas de las moléculas están sobre una misma célula, es independiente de antígeno porque las células y moléculas están preparadas para la defensa desde antes de presentarse con el agente patógeno e inespecífica de antígeno porque no discierne entre agentes próximos o incluso alejados. Tiene respuesta máxima inmediata, ya que, los elementos y mecanismos están siempre presentes y se ponen en marcha de forma inmediata, no tiene memoria inmunológica y la

respuesta es similar independientemente del número de veces que se ha respondido a un agente previamente (10).

Los mecanismos de esta inmunidad son específicos frente a estructuras que son comunes incapaces de distinguir diferencias sutiles entre sustancias extrañas. La inmunidad innata proporciona las primeras líneas de defensa frente a los microorganismos (7). Por lo tanto, la inmunidad innata:

- Actúa como línea de defensa contra agentes infecciosos, elimina los agentes infecciosos antes de que la infección sea importante.
- Inespecífica incluye barreras físicas y químicas dentro y fuera del organismo.
- No tiene memoria inmunitaria (9).

2.1.1 Principales componentes del sistema inmune innato

- Barreras físicas y químicas: epitelios, enzimas
- Células fagocíticas: neutrófilos macrófagos
- Células NK (natural killer)
- Sistema del Complemento
- Citoquinas
- Receptores tipo Toll

Epitelios: impiden el ingreso de patógenos, constituyendo una barrera física (tight junctions, flujo de aires o fluidos) y química (ácidos grasos y defensinas de la piel, enzimas como la lisozima de lágrimas, sudor, saliva, la pepsina del intestino y el pH ácido del estómago).

Sistema del Complemento: son proteínas que circulan inactivas en el plasma. Son sintetizadas en hígado y macrófagos. El sistema del complemento es capaz de dirigir la lisis y la opsonización sobre membranas biológicas de agresores y no de las propias debido a un estricto control a cargo de proteínas solubles y de membrana que lo impiden. Posee 3 vías de

activación: vía clásica, alterna y de las lectinas (figura 16). Las principales funciones del complemento son (figura 17):

- Lisis de microorganismos: mediante la formación del complejo de ataque de membrana (MAC) formado por C5 a C9 que produce canales en la membrana celular generando la lisis osmótica del patógeno.
- Oponización de patógenos: al estar presente C3b y C4b sobre la superficie de las células se facilita la destrucción del patógeno por parte de las células fagocíticas.
- Producción de péptidos proinflamatorios: C3a, C4a C5a aumentan la permeabilidad capilar facilitando la llegada de células y potenciando la inflamación.
- Solubilización de complejos inmunes: C3b y C4b participan en la remoción de complejos inmunes evitando su depósito en tejidos.
- Activación de linfocitos: C3d y C4d se unen a los linfocitos B (vía CR2) potenciando la estimulación del linfocitos B al actuar como correceptor.

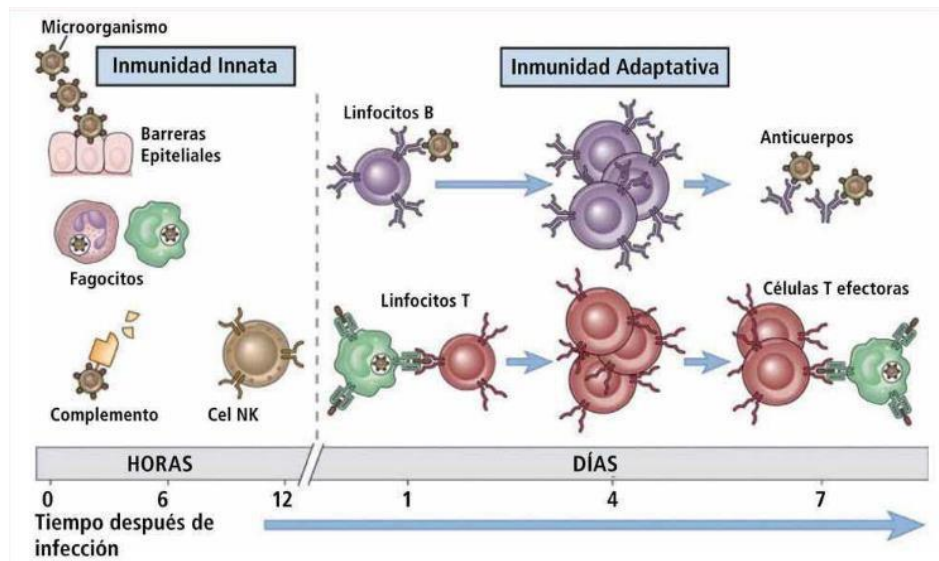


Fig. 16 Vías de activación del complemento: vía clásica, alterna y de las lectinas
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

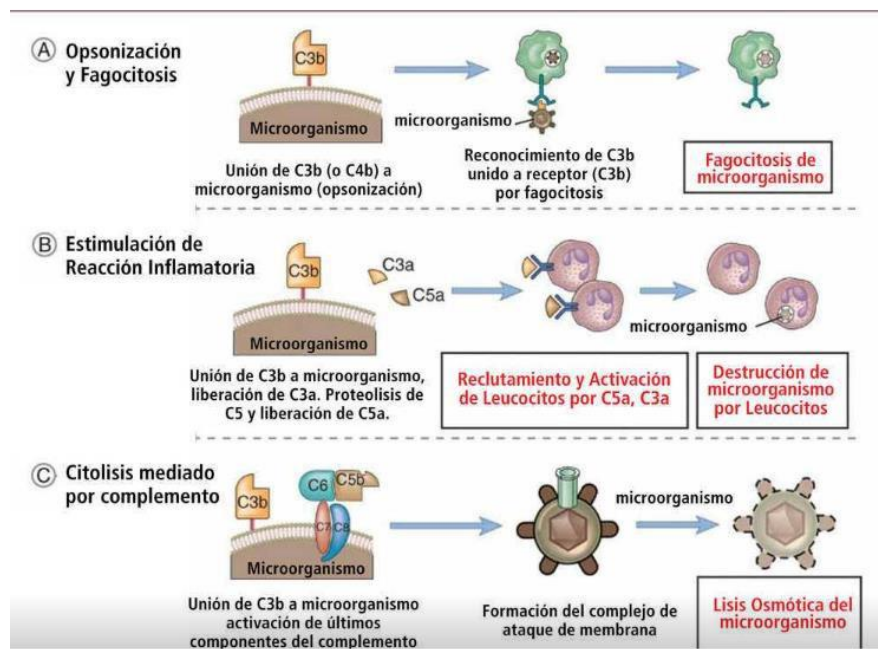


Fig. 17. Las principales funciones del complemento
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

Polimorfonucleares o Neutrófilos: pertenecen a la línea mieloide y constituyen la primera línea de defensa contra microorganismos. Sus principales funciones son la Fagocitosis y la Lisis de microorganismos

precozmente frente a la infección. Posterior al englobamiento y fagocitosis del microorganismo su destrucción se realiza mediante sus gránulos que contienen enzimas presentes en los lisosomas y fagolisosomas.

Células NK (Natural Killer): pertenecen a la línea linfoide, son una subclase de linfocitos que destruyen células infectadas y células que han perdido la expresión de moléculas de histocompatibilidad clase I (HLA I). Producen grandes cantidades de interferón gama (INF γ) que potencian la función fagocítica del macrófago.

Las células NK controlan inicialmente infecciones virales y otros agentes intracelulares mediante la secreción de perforinas y granzimas (Figura 18). Reconocen y destruyen blancos celulares cubiertos por anticuerpos, mecanismo efector humoral llamado citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Además, las células NK poseen una importante actividad antitumoral.

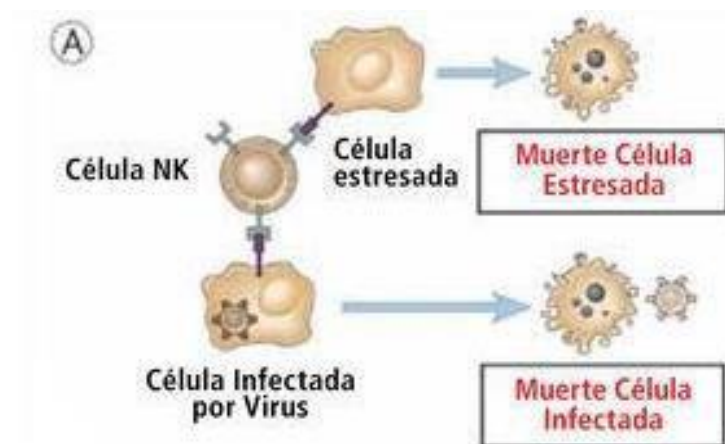


Fig. 18 Control inicial de infección viral por células natural killer (NK)
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

Macrófagos: son células que se encuentran como monocitos circulantes o macrófagos tisulares. Sus principales funciones son: la fagocitosis para luego

producir la lisis bacteriana y degradación de antígeno a péptidos (Figura19). Posteriormente el macrófago realiza la presentación de antígenos la cual se realiza en contexto de moléculas de Histocompatibilidad (MHC) clase I y II. El macrófago además secreta citoquinas que activan al propio macrófago a realizar más eficientemente sus funciones e inducen efectos proinflamatorios. El macrófago constituye una conexión entre la inmunidad innata y adquirida (Tabla 1).

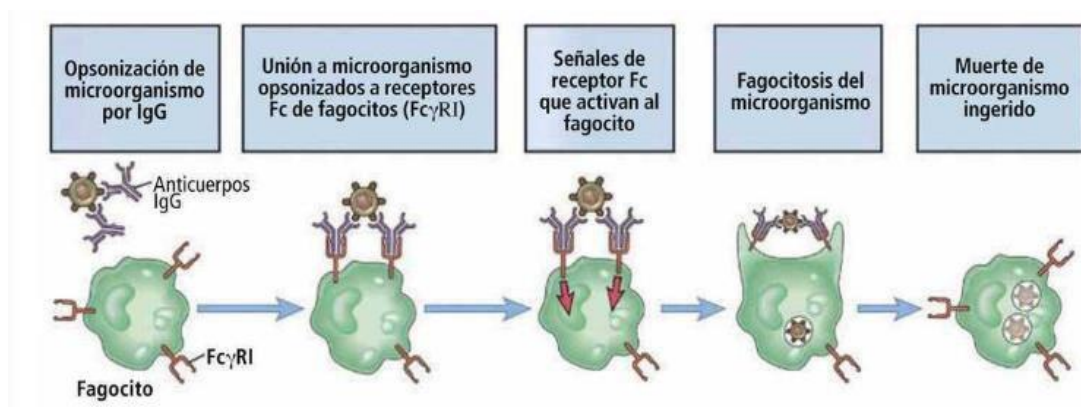


Figura 19. Opsonización y fagocitosis

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

| |
|----------------------------------|
| Fagocitosis |
| Degradación de antígenos |
| Lisis bacteriana |
| Presentación de antígenos |
| Secreción de citoquinas |

Tabla 1. Funciones de un macrófago

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

Citoquinas: o interleuquinas (IL) son proteínas secretadas por las células del sistema inmune innato y adquirido en respuesta a microorganismos y otros antígenos. Las citoquinas estimulan el crecimiento y diferenciación de los linfocitos y monocitos hacia células efectoras involucradas en la eliminación eficiente de los microorganismos y tiene un rol fundamental en la inflamación. Poseen una acción pleiotrópica (actúa en diferentes tipos celulares) y redundante (diferentes citoquinas inducen el mismo efecto) tanto en el sistema inmune innato y adquirido (Figura 20).

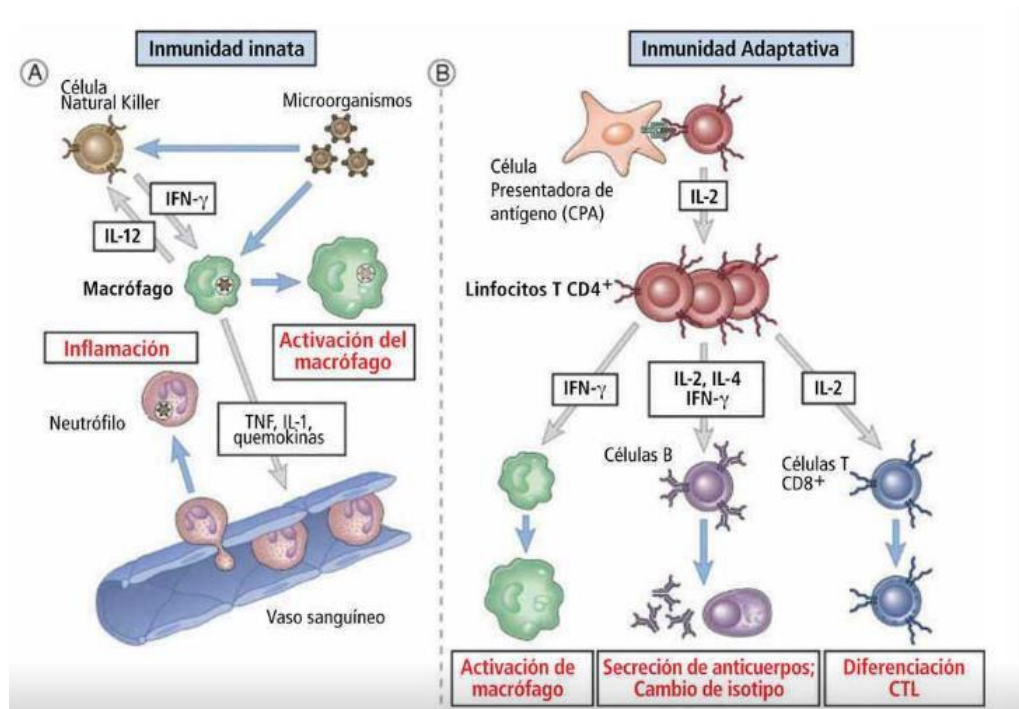


Fig. 20 Rol de citoquinas en inmunidad innata y adquirida
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

Las citoquinas pueden estimular el desarrollo de células hematopoyéticas y además algunas poseen efectos inhibitorios. En la práctica clínica algunos antagonistas específicos de ellas son blanco terapéutico de enfermedades

inmunes inflamatorias y autoinmunes. Las citoquinas pueden ejercer su acción de manera local o sistémica.

(Tabla 2) Efectos locales y sistémicos de algunas interleuquinas (IL)

| Efectos locales |
|--|
| - activación del endotelio (IL 1, TNF) |
| - quimiotaxis (IL 8) |
| - producción de anticuerpos (IL 6) |
| - activación de macrófagos (INF, IL12) |
| - activación de cel NK (IL 12) |
| Efectos sistémicos |
| - fiebre (IL 1, IL 6) |
| - proteínas de fase aguda (IL 6) |
| - shock séptico (TNF) |

Receptores tipo toll

Los receptores tipo Toll (RTT) son una familia de receptores que reconocen estructuras altamente conservadas de los patógenos llamados patrones moleculares de agentes microbianos (PMM), que estimulan la Respuesta Inmune. Estos receptores se expresan en células del sistema inmune (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, linfocitos T y B) y se activan al reconocer determinados PMM presente en microorganismos, destacando entre ellos los lipopolisacáridos (LPS), Nucleótidos CpG no metilados y ARN doble hebra. El efecto de la unión entre los RTT y los PMM ha puesto en evidencia la unión entre la inmunidad innata y adquirida.

La interacción entre los RTT y los PMM (presente en los patógenos) induce secreción de citoquinas (en especial interferón alfa) e inducción de moléculas coestimuladoras. Esta activación inicial del sistema inmune innato y luego adaptativo mediada por las células dendríticas se postula conllevaría al inicio y progresión de ciertas enfermedades autoinmunes. Esto se debería al quiebre de la tolerancia explicado en parte por la exposición al interferón alfa (INF α) que aumentaría la sensibilidad del sistema inmune a ligandos endógenos y

exógenos, induciendo la maduración células dendríticas y activación del macrófagos. Esto conduciría a un aumento en su capacidad de activar células alogénicas con potencial generación de Linfocitos T autorreactivos y eventual autoinmunidad (28).

2.1.2 Receptores PRR Y PAMP

Cuando los patógenos vencen las barreras del huésped se expone a los mecanismos de defensa de la inmunidad innata. Ya en el tejido subepitelial deberán enfrentarse al sistema del complemento, a las células fagocitarias, proteasas y anticuerpos naturales.

Muchas bacterias patógenas están capacitadas para resistir la acción de estos mecanismos. Se requiere entonces la inducción de una respuesta inflamatoria, cuyo objetivo es reclutar en el sitio de la infección elementos humorales (Anticuerpos, factores del complemento, algunas citocinas) y celulares (neutrófilos, monocitos, NK) capaces de erradicar el foco infeccioso que se ha establecido.

Los principales mecanismos innatos frente a las bacterias extracelulares son: la activación del complemento:

- la fagocitosis

- la respuesta inflamatoria

- Activación del complemento, de la fagocitosis y de la inflamación

La respuesta inmune innata se inicia con el reconocimiento de estructuras moleculares muy conservadas y presentes en grandes grupos de microorganismos denominadas 'patrones moleculares asociados con patógenos' (PAMP). Este reconocimiento lo realizan los 'receptores de reconocimiento de patrones' (PRR) del huésped.

La respuesta inmune innata se caracteriza por ser inmediata, esta propiedad se la confieren sus receptores. El reconocimiento de microorganismos se realiza a través de receptores que tienen alta afinidad por estructuras químicas, como lípidos, carbohidratos, péptidos y ácidos nucleicos presentes

en los microorganismos, a estos receptores especializados se les ha denominado receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PRR, por sus siglas en inglés) que reconocen un determinado patrón molecular asociado al patógeno (PAMP) (13).

Los PRR están codificados en la línea germinal, vigilan tanto el espacio extra como el intracelular y, cuando se activan, inician la transducción de señales que promueven las funciones antimicrobiana y proinflamatoria de las células que los expresan. La expresión de los PRR no está restringida a células del sistema inmune innato (macrófagos, neutrófilos, DC, etc.) sino que pueden presentarlos las células epiteliales y muchos otros tipos de células que ocupan los tejidos y los órganos.

Los PRR también pueden identificar señales de peligro o daño provenientes de células propias que son expresadas o liberadas en respuesta al estrés, daño tisular y/o muerte celular por necrosis. A estas moléculas endógenas se las denomina patrones moleculares asociados a daño (DAMP, “damage associated molecular patterns”).

Los PAMP presentan estructuras químicas muy diversas, pero comparten tres características: a) están presentes en los microorganismos, pero no en sus huéspedes; b) son esenciales para la supervivencia o patogenicidad de los microorganismos; c) muchos de ellos son compartidos por microorganismos diferentes. Los PAMP bacterianos más conocidos son:

- Lipopolisacáridos (LPS)
- Peptidoglucano
- Ácidos lipoteicoicos
- Mananos (manosa)
- DNA bacteriano
- RNA de doble cadena
- Glucanos

Los PRR pueden clasificarse en cinco familias definidas por dominios de homología:

1. Receptores tipo toll (TLR “toll-like receptors”).
 2. Receptores lectina tipo C (CLR “C-type lectin receptors”). Presentes en macrófagos, células dendríticas, polimorfonucleares, etc. Estos CLR establecen interacciones con ligandos específicos de linfocitos T y células endoteliales y son capaces de reconocer y unirse a moléculas con estructura glucano presentes en patógenos, de forma independiente o cooperando con los TLR (29).
 3. Receptores tipo NOD (NLR “nucleotidebinding oligomerization domain receptors”). tales como el receptor de f-metionilleucil-fenil-alanil (fMLP) o NOD1 y NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain), que son moléculas en el interior de células epiteliales que detectan peptidoglicano y muramil dipéptido.
 4. Receptores tipo RIG (RLR, “RIG-I like receptors”).
 5. Receptores detectores citosólicos de ADN (CDS, “cytosolic DNA sensors”). Estas familias pueden agruparse en dos clases principales: los receptores unidos a membrana y los receptores intracelulares no unidos a membrana. La primera clase está constituida por los TLR y los CLR que se encuentran anclados en la membrana plasmática o en compartimentos endocíticos. Estos receptores detectan la presencia de ligandos microbianos en el espacio extracelular y en endosomas.
- Son lectinas tipo-C que reconocen hidratos de carbono presentes en la superficie de los agentes infecciosos.
- Los NLR, RLR y CDS forman el segundo grupo y están localizados en el citoplasma, donde detectan la presencia de patógenos intracelulares.
- El componente principal de la respuesta inmune innata inducida por PRR es transcripcional y conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias e interferones (IFN). Estos mensajeros químicos son esenciales para iniciar las respuestas inmunes, tanto innatas como adaptativas. La activación de los PRR también inicia una respuesta no transcripcional como la inducción de fagocitosis (figura 21), autofagia, muerte celular y procesamiento de

citoquinas. Estas respuestas inmunes innatas transcripcionales y no transcripcionales están vinculadas a la detección microbiana por PRR mediante vías de transducción de señales delicadamente controladas. La coordinación de esas vías de señalización orquesta la respuesta inmune desde el control inicial de la infección hasta el desencadenamiento de una respuesta inmune adaptativa apropiada (14).

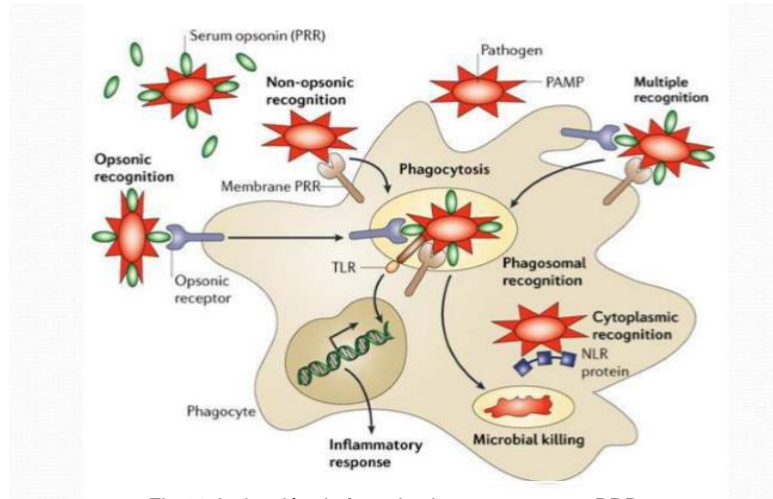


Fig.21 Activación de fagocitosis por receptores PRR

exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/PAMPs_PRRs.pdf

2.1.3 Similitudes y diferencias entre el sistema inmune innato y el adquirido

Todas las respuestas inmunes tienen dos fases o aspectos:

- fase de reconocimiento
- fase efectora o de respuesta.

Así, para que los agentes patógenos sean eliminados deben ser reconocidos como extraños, y esto ocurre porque durante la evolución se han conseguido identificar moléculas que les son propias. Estas moléculas son de dos tipos

- Algunas son comunes a multitud de patógenos. Tal es el caso del lipopolisacárido (LPS) de la pared de todas las bacterias gram-negativas, tales como *Salmonella* o *Escherichia coli*, del peptidoglicano de la pared de las

bacterias gram-positivas, como en los estafilococos o los clostridios que producen enterotoxemias, o el ARN de doble cadena presente en varios virus.

- Otras son compartidas por agentes próximos, como las moléculas de grupo de los virus influenza A o propias y características de agentes concretos (como la toxina tetánica o la botulínica).

La inmunidad innata y la adquirida se diferencian, en primer lugar, en la fase de reconocimiento. En la inmunidad adquirida el reconocimiento se realiza a través de unos receptores sumamente específicos, capaces de diferenciar moléculas muy similares propias de agentes concretos, a las que denominamos antígenos. Por otra parte, los sistemas de reconocimiento de la inmunidad innata son capaces de identificar las moléculas comunes a los grandes grupos de patógenos. Por este motivo conforman la primera línea de defensa del organismo, puesto que con pocos elementos son capaces de combatir multitud de agentes extraños. Por tanto, aunque el objetivo de los dos tipos de inmunidad es defenderse frente a elementos que se consideran potencialmente agresivos, poseen una serie de características que las diferencian (Tabla 3) (29).

| INMUNIDAD INNATA | INMUNIDAD ADQUIRIDA |
|---|--|
| Primera línea de defensa | Segunda línea de defensa |
| Innata: se nace con las células y moléculas que la identifican | Adquirida: aunque se nace con el repertorio de células capaces de responder al antígeno, éstas no alcanzan un número suficientemente elevado hasta que no se enfrentan al antígeno. |
| Inespecífica: los receptores que reconocen a muchas de las moléculas están sobre una misma célula. | Específica: cada célula posee sólo receptores que reconocen a uno y sólo un antígeno concreto. |
| Independiente de antígeno: las células y moléculas están preparadas para la defensa desde antes de enfrentarse con el agente patógeno. | Dependiente de antígeno: los linfocitos con un receptor concreto proliferan cuando su receptor reacciona con el antígeno, adquiriendo sólo entonces funciones efectoras |
| Inespecífica de antígeno: no discierne entre agentes próximos o incluso alejados | Específica de antígeno: ante la llegada del antígeno sólo proliferan los linfocitos que poseen el receptor específico para el mismo |
| Respuesta máxima inmediata: como los elementos y mecanismos están siempre presentes, se ponen en marcha de forma inmediata | Respuesta máxima retardada o con fase de latencia: los efectos de esta inmunidad no se notan hasta que las células no han proliferado hasta alcanzar un número elevado que garantice su éxito |
| Sin memoria inmunológica: la respuesta es similar independientemente del número de veces que se haya respondido a un agente concreto previamente | Con memoria inmunológica: la respuesta es por lo general muy superior (en rapidez e intensidad) en exposiciones sucesivas al mismo antígeno |

Tabla 3. Diferencias entre sistema inmune innato y adquirido

file:///C:/Users/maria/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/23711-Texto%20del%20artículo-23730-1-10-20110607%20(1).PDF

2.2 Inmunidad adquirida

Se denomina así porque se produce como respuesta a la infección y se adapta a ésta. Tiene una especificidad precisa y capacidad de recordar y responder con más intensidad a la exposición repetida. Este sistema es capaz de reconocer y reaccionar frente a un gran número de sustancias microbianas y tiene una capacidad para distinguir entre moléculas y microorganismos diferentes. Los componentes de la inmunidad adquirida son los linfocitos y sus productos; Las sustancias extrañas o dianas que desencadenan la respuesta

se denominan antígenos (7). Las características principales de este tipo de inmunidad son:

- Produce una respuesta inmunitaria específica para cada agente infeccioso.
- Capacidad para recordar al patógeno.
- Protege contra infección futura por el mismo agente.
- Especificidad y memoria.
- Inmunidad mediada por células.
- Inmunidad humoral (9).

2.2.1 Tipos de inmunidad adquirida o adaptativa

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas denominadas inmunidad humoral e inmunidad celular, mediadas por diferentes componentes del sistema inmunitario y cuya función es eliminar los diferentes tipos de microorganismos.

-Inmunidad humoral esta mediada por moléculas de la sangre y las secreciones mucosas, denominadas anticuerpos que son producidos por los linfocitos B. Los anticuerpos reconocen los antígenos microbianos, neutralizan la capacidad infecciosa de los microorganismos y los eliminan. Este tipo de inmunidad es el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas y ayudan a eliminarlos. Los anticuerpos están especializados y pueden activar diferentes mecanismos efectores (ej. algunos anticuerpos estimulan a la fagocitosis, mientras que otros activan la liberación de mediadores de la inflamación por parte de leucocitos, como los mastocitos). En la figura 22 vemos un ejemplo de inmunidad humoral.

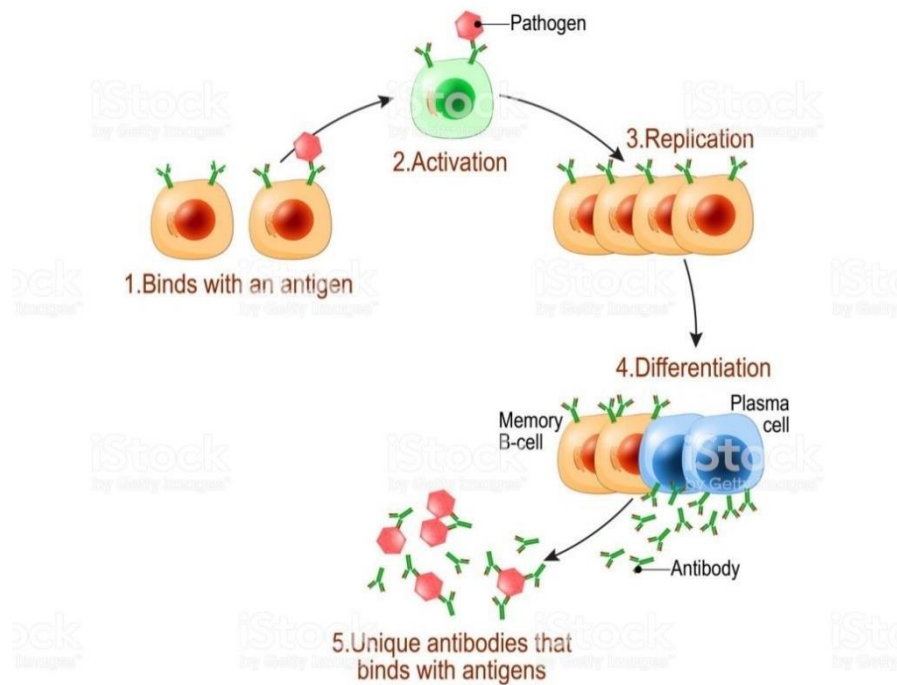


Fig.22 Inmunidad humoral

<https://www.istockphoto.com/es/vector/inmunidad-humoral-inmunidad-mediada-por-anticuerpos-gm1068447534-285805028>

-Inmunidad mediada por células o inmunidad celular, está mediada por los linfocitos T. Los microorganismos intracelulares, como virus, bacterias sobreviven y proliferan dentro del fagocito y otras células del huésped donde son inaccesibles a los anticuerpos circulantes. La defensa frente a dichas infecciones es una función de este tipo de inmunidad, la cual favorece la destrucción de los microorganismos que residen en las células infectadas.

La inmunidad protectora frente a un microorganismo puede producirse por la respuesta del huésped al microorganismo o por la transferencia de anticuerpos o linfocitos específicos para dicho microorganismo. El tipo de inmunidad inducida por la exposición a un antígeno extraño se denomina inmunidad activa por que la persona inmunizada desempeña una función activa en respuesta al antígeno. Los individuos y linfocitos que no han estado expuestos con un antígeno determinado se dicen que son vírgenes y las personas en que

se ha producido una respuesta ante un antígeno microbiano y que están protegidas frente a exposiciones posteriores a ese microorganismo se dice que son inmunes.

La inmunidad puede adquirirse mediante transferencia de suero o linfocitos procedentes de una persona con inmunidad específica a esto se le conoce como transferencia adoptiva. El receptor de esta transferencia se inmuniza sin haber estado expuesto o haber tenido una respuesta contra el mismo y por esto este tipo de inmunidad es pasiva. Un ejemplo de inmunidad pasiva es la transferencia de anticuerpos de la madre al feto. En la figura 23 se muestra ejemplos de la inmunidad humoral y celular.

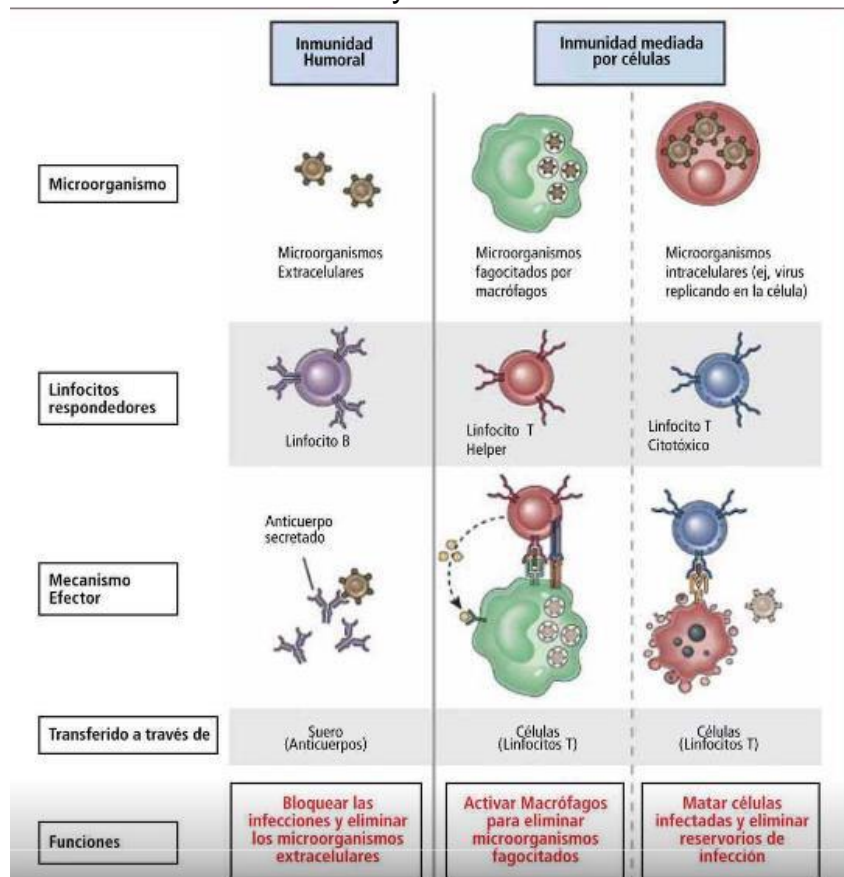


Fig.23 Inmunidad humoral y adquirida

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358#imagen-7>

2.2.2 Características principales de las respuestas inmunitarias adaptativas

1. Especificidad y diversidad. Las respuestas inmunitarias son específicas para los diferentes antígenos y, en realidad, para las distintas regiones de una proteína compleja. Las distintas partes de estos antígenos que son reconocidas por linfocitos reciben el nombre de epítomos o determinantes. Esta especificidad existe porque cada linfocito expresa receptores de membrana que son capaces de distinguir diferencias estructurales mínimas entre los distintos antígenos.

El número de especificidades antigénicas de los linfocitos de una persona, denominado repertorio linfocito es muy amplio, esta propiedad se denomina diversidad.

2. Memoria. La exposición del sistema inmunitario a un antígeno extraño aumenta su capacidad de respuesta ante un nuevo contacto. Las respuestas a una segunda y subsiguientes exposiciones al mismo antígeno, denominadas respuestas inmunitarias secundarias, suelen ser más rápidas e intensas; la memoria inmunológica se debe a que, con cada exposición al antígeno, el clon de linfocitos específicos se expande, además de la estimulación de los linfocitos vírgenes por los antígenos genera células de vida prolongada.

3. Especialización. Responde de forma especial y distinta a los diferentes microorganismos lo que aumenta al máximo la eficacia de los mecanismos de defensa antimicrobianos. Por lo tanto, la inmunidad humoral y la celular son activadas por diferentes clases de microorganismos o por un mismo microorganismo en estadios diferentes de infección.

4. Autolimitación. Todas las respuestas inmunitarias normales disminuyen con el tiempo después de la estimulación antigénica y el sistema inmunitario recupera su estado basal, un proceso denominado homeostasis y, esta se mantiene porque la respuesta inmune esta desencadenada por los antígenos y su función es la eliminación del antígeno

5. No responde contra sí mismo. La capacidad de reconocer, responder y eliminar muchos antígenos extraños y no reaccionar de forma dañina contra las propias sustancias antigénicas del individuo, a esto le denominamos tolerancia y esta se mantiene por diferentes mecanismos como la eliminación de linfocitos que expresan receptores específicos para algunos antígenos propios y la capacidad para permitir que los linfocitos contacten con otros antígenos propios en circunstancias donde no se produce una estimulación o que conducen a la desactivación de los linfocitos autorreactivos. Las anomalías de la auto tolerancia desencadenan en enfermedades autoinmunitarias.

La especificidad y la memoria capacitan al sistema inmunitario para aumentar las respuestas a la estimulación persistente y recurrente por el mismo antígeno y, por lo consiguiente la capacidad de combatir las infecciones prolongadas o las que se producen de forma repetida. La diversidad es esencial para que el sistema inmunitario defienda contra numerosos macroorganismos. La especialización hace que el huésped presente respuestas a medida para combatir mejor muchos tipos diferentes de microorganismos. La autolimitación permite al sistema recuperar su estado de reposo una vez eliminados todos los antígenos extraños, así como estar preparado para responder frente a otros antígenos y la auto tolerancia es imprescindible para evitar reaccionar contra las propias células y tejidos.

2.2.3 Fases de las respuestas inmunitarias adquiridas

1.Reconocimiento de los antígenos. Cada persona posee numerosos linfocitos derivados mediante clonación, cada clon procede de un único precursor es capaz de reconocer y responder a un determinado antígeno específico y cuando llega un antígeno, este selecciona y activa el clon específico preexistente. A este concepto se le nombra “hipótesis de la selección clonal”.

- a. Cuando un antígeno tiene acceso al cuerpo encuentra un gran número de linfocitos que exhiben receptores de antígenos en sus membranas, el antígeno se une a un linfocito que tiene una especificidad única para él en su receptor.
 - b. Esta unión estimula a la célula a dividirse repetidas veces en clonas con la misma especificidad antigénica que la clona que le dio origen.
 - c. Algunas de estas clonas maduran a células efectoras que en el caso de linfocitos B se convierten en células plasmáticas productoras de anticuerpo y el resto se convierte en células de memoria.
2. Activación de los linfocitos. Requiere dos señales, la primera consiste en un antígeno y la segunda en productos microbianos o componentes de las respuestas inmunitarias innatas a los microorganismos. Esta idea recibe el nombre de hipótesis de las dos señales. A) Señal uno: la presencia necesaria del antígeno garantiza que la respuesta inmunitaria consiguiente sea específica B) Señal dos la necesidad de un estímulo adicional proporcionado por microorganismos o reacciones inmunitarias innatas frente a estos garantiza que las respuestas inmunitarias a los microorganismos se activen cuando sean necesarias.
3. Fase efectora de las respuestas inmunitarias: eliminación de los antígenos. Aquí los linfocitos que han sido activados por los antígenos realizan las funciones efectoras que conducen a la eliminación de los antígenos. Los anticuerpos y los linfocitos T eliminan los microorganismos extracelulares e intracelulares, esto requiere la participación de otras células efectoras no linfocíticas y de mecanismos de defensa que también intervienen en la inmunidad innata, por lo que los mismos mecanismos inmunitarios innatos pueden ser utilizados por la respuesta adaptativa consiguiente para eliminar los microorganismos.
4. Hemostasis: disminución de las respuestas inmunitarias. Al término de una respuesta inmunitaria, el sistema inmune recupera su estado basal de reposo, ya que, la mayoría de los linfocitos estimulados por el antígeno muere por

apoptosis, debido probablemente a que la supervivencia de los linfocitos depende de los antígenos y factores de crecimiento producidos por estos (7).

Respuesta Inmune celular

Al ingresar el antígeno a través del epitelio es captado por una célula presentadora de antígeno (APC) “profesional” (célula dendrítica o un macrófago), transportado al linfonodo regional o el bazo y transformados a péptidos que se expresan en la membrana de la APC. Los linfocitos T no activados o naive recirculan a través de los linfonodo continuamente. Cuando este linfocito T encuentra su antígeno en el ganglio lo reconoce a través de su receptor (TCR) y es activado proliferando y diferenciándose a linfocitos T efectores y de memoria. Luego los linfocitos T efectores migran hacia los sitios de infección o inflamación encontrando el antígeno para el cual son específicos. La subpoblación de linfocitos T CD4+ efectores antígeno específico secretan citoquinas que activan (ayudan) a los macrófagos para eliminar los microorganismos fagocitados e inducen al linfocito B a diferenciarse y secretar anticuerpos que se unen a los antígenos. Por otra parte, los linfocitos T CD8+ efectores antígeno específico (también activados por las citoquinas secretadas por el linfocito TCD4+) matan células infectadas o tumorales que expresan HLA tipo I (figura 24).

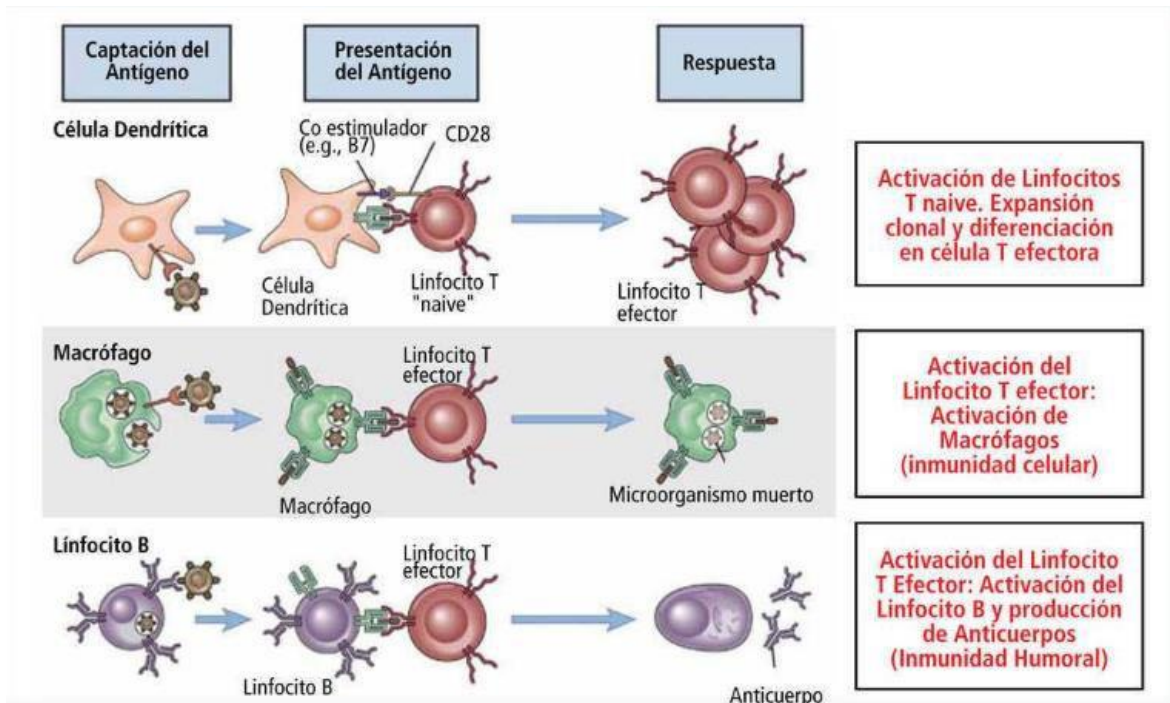


Fig. 24 Respuesta inmune celular

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

Se han descrito dos grupos de linfocitos T CD4+ (helper): TH1 y TH2, ambos provienen de un linaje común de linfocitos T CD4+ que se diferencian hacia TH1 en presencia de interleuquina 12 (IL12) y amplificado por interferón gamma (INF γ) y hacia TH2 en presencia de IL 4.

Estos se han definido en base al tipo de citoquina predominante que secretan, lo que determina el tipo de funciones efectoras de los linfocitos.

La diferenciación de linfocitos T CD4+ hacia linfocitos TH1 es estimulada por bacterias intracelulares, virus, algunos parásitos y antígenos proteicos administrados con fuertes adyuvantes que inducen la secreción de IL12 por parte de los macrófagos. Los linfocitos TH1 secretan INF γ , factor de necrosis tumoral e IL2. El INF γ activa el macrófago e incrementa la secreción de IL12, la fagocitosis y eliminación de microorganismos. El INF γ también estimula a los linfocitos B a secretar inmunoglobulina G (IgG) que actúa opsonizando los microorganismos tornando más eficiente la fagocitosis (figura 24).

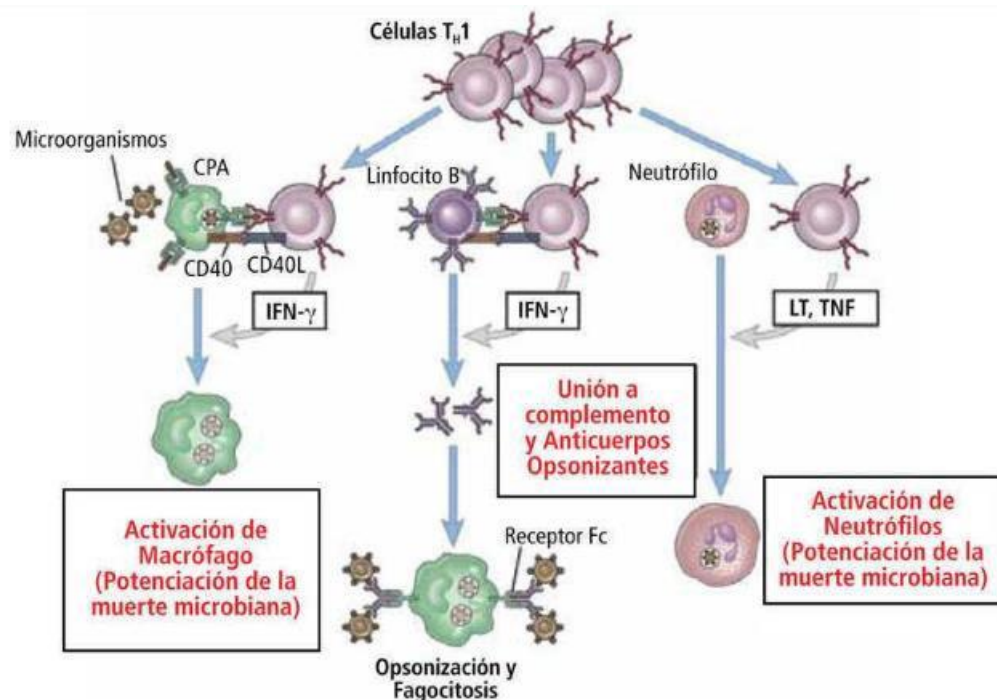


Fig.24 Respuesta inmune celular mediada por linfocito T_{H1}

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

La diferenciación de linfocitos T CD4+ hacia linfocitos TH2 es estimulada por la presencia de alérgenos y helmintos que inducen la secreción de IL4. Estos linfocitos TH2 secretan IL4 e IL13 que induce el cambio de clase en el linfocito B hacia la producción de anticuerpos de tipo IgE (que media la inmunidad antihelmintos y las reacciones alérgicas). Los linfocitos TH2 también secretan IL5 que induce la maduración y llegada de eosinófilos, células también

involucradas en la inmunidad antihelminfos y las reacciones alérgicas (figura 26) (28).

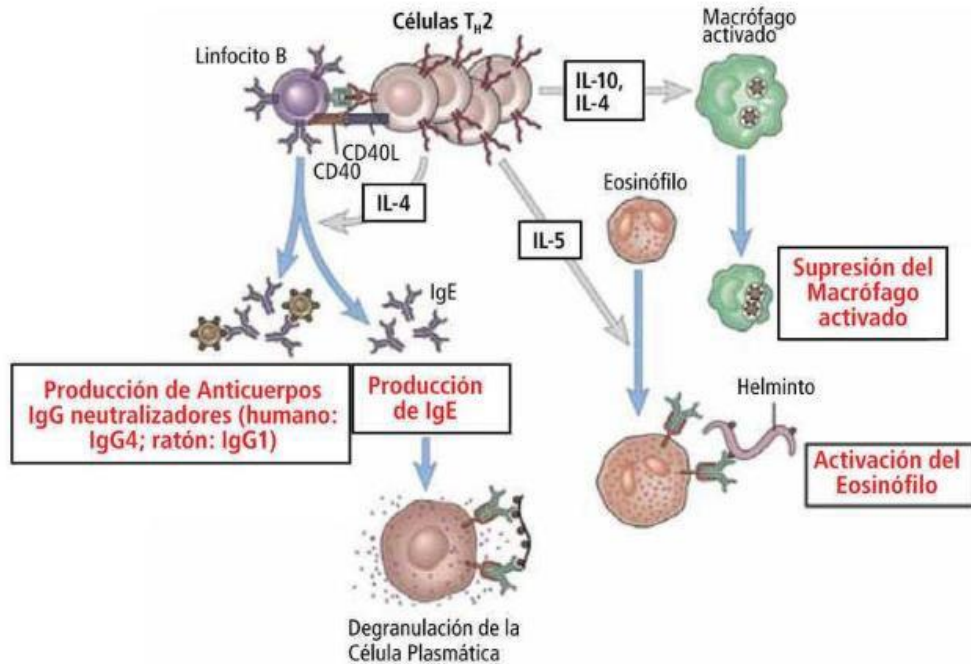


Fig.26 Respuesta inmune celular mediada por linfocitos T_{H2}

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

Inmunidad humoral

Es mediada por anticuerpos o Inmunoglobulinas que son secretados por los linfocitos B. La inmunidad humoral constituye el principal mecanismo de defensa frente a infecciones bacterianas. Los anticuerpos o Inmunoglobulinas (Ig) son polipéptidos compuestos por dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas. Poseen una región constante (Fc) que determina su clase (G, A, M, D y E) y funciones biológicas y una región variable (Fab) de unión al antígeno (figura 27).

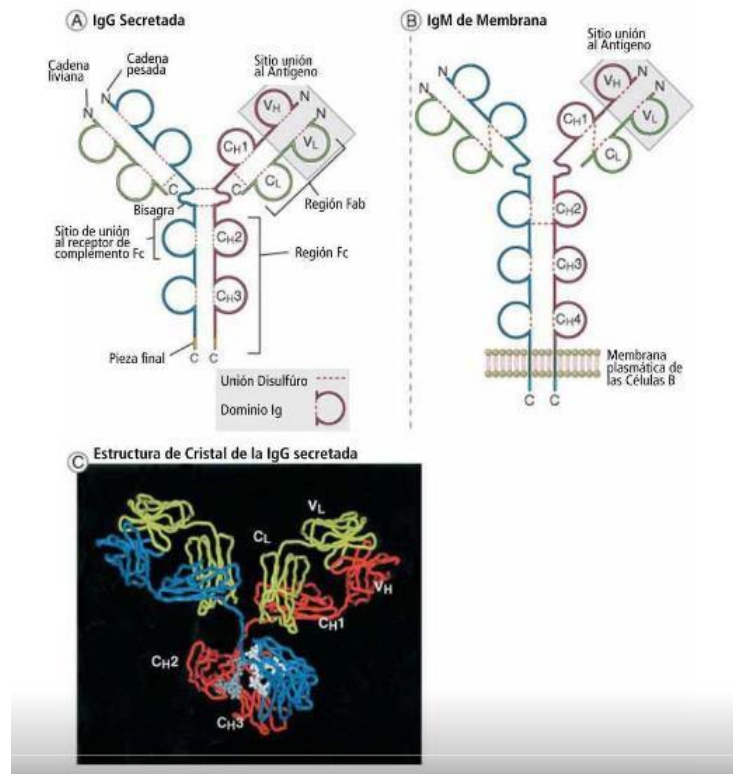


Fig.27 Estructura de las inmunoglobulinas

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-immune-S0716864012703358>

Las inmunoglobulinas reconocen y neutralizan los microorganismos mediante su región variable, gatillándose posteriormente diferentes mecanismos efectores para su eliminación (activación del complemento, opsonización) (Figura 28).

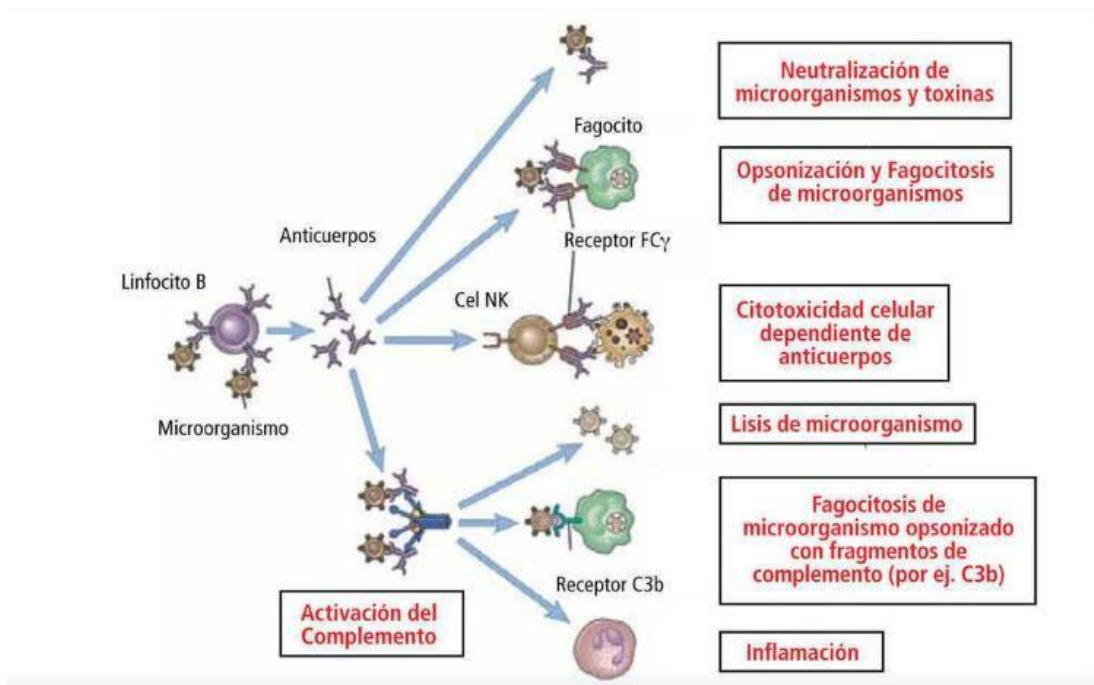


Fig. 28 Funciones de los anticuerpos

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

Respuesta Inmune Humoral

Las células B residen y circulan en los linfonodos y bazo, al encontrar su antígeno, al cual es específico, se une a través de su receptor (BCR) IgM+ e IgD+ e induce la activación del linfocito B que se traduce en:

1-Activación y posterior producción de anticuerpos (inicialmente IgM y luego IgG, IgE o IgA).

2-Internalización del antígeno y posterior presentación antigénica. El linfocito B entonces se torna en una APC que presenta el antígeno a su linfocito T helper específico quien secreta citoquinas (Figura 29). La presencia de moléculas co-estimuladoras como el CD40 ligando, así como la secreción de citoquinas inducen un cambio de isotipo en el linfocito B. Este cambio de clase o isotipo depende del tipo de citoquina secretada por el linfocito. Los linfocitos T helper tipo 2: (TH2) secretan IL4 que induce secreción por parte del linfocito

B de IgE y los linfocitos TH1 secretan INF γ e IL12 que inducen secreción de IgG (Figura 30).

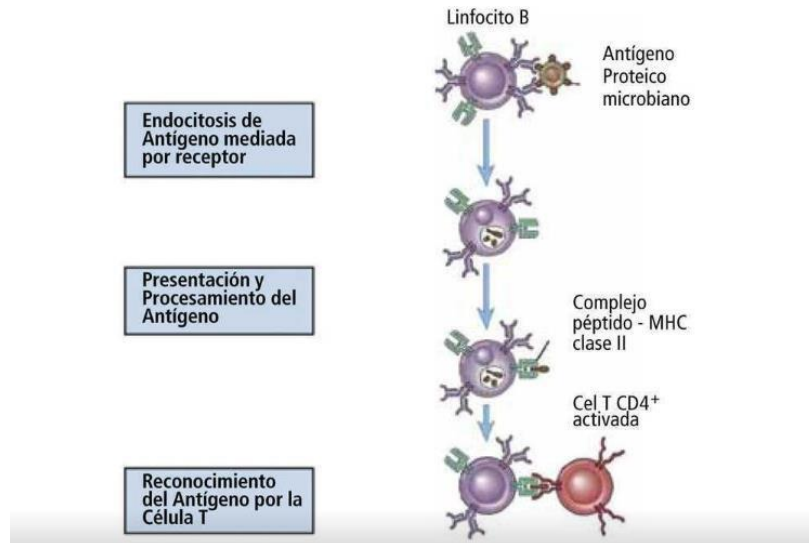


Fig. 29 Reconocimiento y presentación de antígeno por linfocito B

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

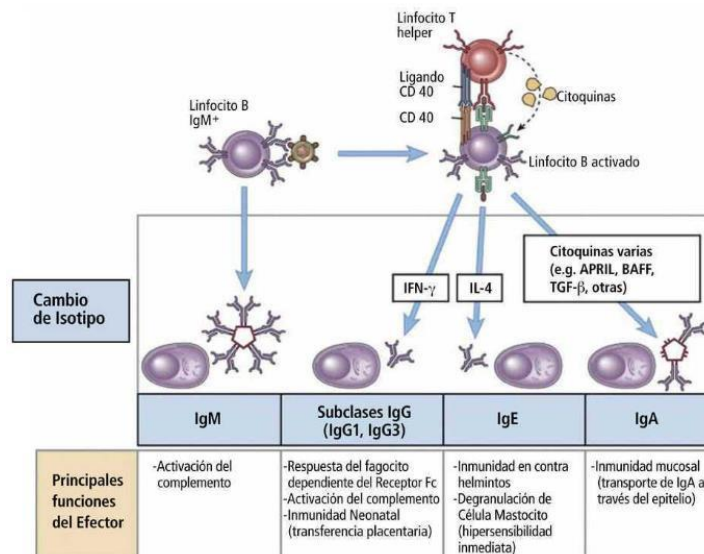


Fig.30 Respuesta inmune humoral

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>

2.2.3.1 Células del sistema inmunitario

Las células que intervienen son los linfocitos, las células presentadoras de antígeno (APC) especializadas, que exhiben los antígenos y activan los linfocitos y las células efectoras, cuya función es la eliminación de los antígenos (11).

1. Linfocitos. Las únicas células capaces de reconocer y distinguir específicamente diferentes determinantes antigénicos, por lo que, son responsables de la especificidad y la memoria. Existen varios subtipos de linfocitos que difieren en funciones y productos proteicos, aunque morfológicamente son indistinguibles.

1.1 Los linfocitos B sintetizan anticuerpos y sus primeros estadios de maduración son en la médula ósea.

1.2 Los linfocitos T, son responsables del sistema inmunitario mediado por células; sus precursores provienen de la médula ósea, pero migran y maduran en el timo. Una vez que se hacen inmunitariamente competentes, abandonan sus respectivos sitios de maduración, entran en el sistema linfoide y sufren mitosis, y forman un grupo de células idénticas conocido como clon. Todos los miembros de un clon particular pueden reconocer y responder al mismo antígeno.

Tras la estimulación por un antígeno específico, tanto los linfocitos B como los T proliferan y se diferencian en dos subpoblaciones:

-Los linfocitos de memoria (bien linfocitos B de memoria o bien linfocitos T de memoria) no participan en la respuesta inmunitaria, pero permanecen como parte del clon con una «memoria inmunitaria», listos para experimentar una división celular y generar una respuesta frente a una exposición ulterior a un antígeno o sustancia extraña particular.

Las células efectoras se clasifican como linfocitos B o linfocitos T (y sus subtipos)

-Células efectoras: Son linfocitos inmunocompetentes que pueden llevar a cabo sus funciones inmunitarias, es decir, la eliminación de antígenos y células

extrañas o alteradas. Los linfocitos B son responsables del sistema inmunitario mediado por anticuerpos; es decir, se diferencian en células plasmáticas, que producen anticuerpos frente a los antígenos. Algunos linfocitos T se diferencian en linfocitos T citotóxicos (linfocitos T citolíticos) y linfocitos citolíticos naturales (NK, natural killer), que establecen contacto físico con las células extrañas o alteradas y las destruyen. Además, ciertos linfocitos T son responsables de la iniciación y desarrollo (linfocitos T cooperadores [helper]) o de la supresión (linfocitos T reguladores [linfocitos Treg], anteriormente conocidos como linfocitos T supresores) de la mayoría de las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos o células. Se consigue esto mediante la liberación de moléculas de señalización conocidas como citocinas (linfocinas), que provocan respuestas específicas de otras células del sistema inmunitario.

-Células nulas: Las células nulas están formadas por dos poblaciones distintas: Células madre circulantes, que dan lugar a todos los elementos de la sangre.

Linfocitos citolíticos naturales (NK), que pueden destruir algunas células extrañas y células alteradas por virus por ellos mismos, sin la influencia del timo o de los linfocitos T, estos son una tercera población de linfocitos cuyos receptores son diferentes de los que existen en los linfocitos T y B, cuya función principal es la inmunidad innata (12).

Las proteínas de membrana pueden utilizarse como marcadores fenotípicos para distinguir poblaciones de linfocitos funcionalmente diferentes. La nomenclatura para los marcadores de los linfocitos: CD-número (cluster of differentiation o grupos de diferenciación). El sistema CD proporciona la identificación de moléculas de superficie celular de los linfocitos, las CPA y otros muchos tipos celulares del sistema inmunitario.

Los linfocitos T cooperadores estimulan el crecimiento y diferenciación de linfocitos B (inmunidad humoral), activan los macrófagos mediante la secreción

de citocinas (inmunidad celular); expresan proteínas de superficie CD3+, CD4+ y CD8-.

Los linfocitos T citotóxicos destruyen las células infectadas por virus y células tumorales; rechazo de aloinjertos (inmunidad celular). expresan proteínas de superficie CD3+, CD4- y CD8+.

Los linfocitos B Sintetizan anticuerpos. Expresan proteínas de superficie Receptor Fc; clase II del CPH, CD19 y CD21.

Linfocitos citolíticos naturales destruyen las células infectadas por virus y células tumorales; toxicidad celular dependiente de anticuerpos. Expresan proteínas de superficie Receptor Fc para IgG (CD16).

La respuesta inmune específica se inicia cuando determinados agentes agresores son reconocidos por receptores proteicos de reconocimiento específicos. Estos agentes agresores pueden ser externos o ambientales (patógeno microbiano o alérgeno) o internos (célula tumoral o célula del propio individuo). Las moléculas reconocidas en estos agentes se llaman antígenos (infecciosos, alergénicos, tumorales o autoinmunes, respectivamente) y las células que intervienen son los linfocitos y las células presentadoras de antígeno (APC), principalmente. Esta revisión se centrará fundamentalmente en la respuesta inmunológica a los patógenos. Toda la secuencia comienza tras el contacto de parte del patógeno con receptores de la célula inmune. En los linfocitos B y T, la secuencia de ADN de los genes que dan lugar a los receptores antígeno-específicos BCR (B cell receptor) y TCR (T cell receptor) es el resultado de la recombinación de diversos segmentos génicos que da lugar a un gen funcional, a partir del cual, se transcriben y traducen los receptores proteicos que permiten a estas células reconocer y recordar una molécula antigénica específica. La recombinación somática de los genes de los receptores antígeno-específicos hace que cada célula individual de un clon de linfocitos T o B produzca decenas de miles de copias idénticas de un tipo de receptor clonotípico que reconoce un antígeno concreto y específico. Tras el reconocimiento inicial del antígeno, que entrecruza los receptores antígeno-

específicos y agrupa las moléculas transductoras de la señal de unión al antígeno, estas células que lo reconocen proliferan, expandiendo un clon de células que reconocen y recuerdan el mismo antígeno que estimuló su activación y proliferación clonal. Por lo tanto, estas células antígeno-específicas pueden reconocer y responder ante nuevos agentes agresores con los que nuestro sistema inmune no ha tenido contacto previo. Las células B pueden teóricamente reconocer cualquier molécula orgánica. La inmensa mayoría de los linfocitos T (linfocitos DE convencionales CD4+ o CD8+) reconocen fragmentos peptídicos resultantes de la proteólisis de las proteínas y solo son capaces de reconocerlos cuando estos péptidos antigénicos son presentados en moléculas de membrana transportadoras de antígenos. El TCR reconoce la combinación del péptido antigénico procesado y la molécula de histocompatibilidad presentadora. Para que estas células antígeno-específicas entren en contacto con los antígenos que reconocen, es necesario que estos sean transportados a los órganos linfoides secundarios (OLS), bien por la linfa o bien por medio de células dendríticas que actuarán, además, como presentadoras de antígeno a los linfocitos T. En el caso de los linfocitos B que, a diferencia de los linfocitos T, no requieren presentación antigénica y son capaces de reconocer su antígeno libre, es muy importante el papel de las células dendríticas del folículo (FDC) que retienen en su membrana moléculas de antígeno a las que se ha unido el complemento. Las FDC, sin embargo, no realizan procesamiento antigénico, solo retienen y exponen los antígenos en su forma nativa en la superficie de sus dendritas. La recombinación somática de los genes de los receptores antígeno-específicos hace que cada célula individual de un clon de linfocitos T o B produzca decenas de miles de copias idénticas de un tipo de receptor clonotípico que reconoce un antígeno concreto y específico (11).

2.2.3.2 Reconocimiento de antígeno por linfocitos B

Cada célula B fabrica copias idénticas de un solo BCR que reconoce un solo antígeno. Cada una de las cadenas proteicas del BCR se origina por la transcripción de un gen funcional resultado de una recombinación de segmentos génicos. Esta recombinación génica se produce mediante una combinación de cortes y ligaciones de segmentos génicos única y exclusiva de cada célula B. El BCR está formado por una parte variable que se une al antígeno (región Fab) y una región constante (región Fc) responsable de su función inmune. El BCR tiene forma de «Y», siendo las regiones variables los brazos de la «Y» y la región constante es el tallo común. El BCR forma un complejo molecular multiproteico que reconoce antígenos y transduce señales al interior de la célula. El BCR es un receptor clonotípico formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras cuya parte extracelular forma dos sitios de unión idénticos que reconocen antígenos. La parte concreta del antígeno que es reconocida por el sitio de unión del anticuerpo se denomina epítipo. Las cadenas pesadas anclan el anticuerpo a la membrana, pero su parte intracelular es muy pequeña, por lo que no son eficientes en la transducción de la señal al interior celular. Para cumplir este objetivo, existen otras proteínas de membrana (IgD e IgE) asociadas a este complejo, cuya parte intracelular tiene dominios ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif, motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina) que transducen las señales de ocupación del BCR al linfocito B. Cada célula B tiene unos 100.000 BCR que, tras reconocer el antígeno correspondiente, se agrupan en un polo de la célula, allí donde la célula B entra en contacto con las moléculas del agente agresor. Para que la célula B responda, debe producirse una unión de múltiples moléculas de BCR a múltiples copias de la molécula de antígeno (figura 31) De este modo, las moléculas de BCR son entrecruzadas por el antígeno que reconocen. Asimismo, para que la célula B responda a la estimulación con el antígeno que reconoce su BCR, es importante que la célula B reciba señales de confirmación o segundas señales

desde otras moléculas correceptoras como CD21 (receptor de C3d), las cuales aportan una señal de coestimulación al informar de que el antígeno está asociado al complemento y, por tanto, es un antígeno opsonizado que ha estimulado la activación del complemento. Por ello, los antígenos opsonizados a los que se ha unido el complemento son capaces de activar a la célula B a concentraciones cientos de veces inferiores a las que son necesarias para estimular cuando el mismo antígeno no se encuentra opsonizado por el complemento. Por esta razón, se dice que el receptor de complemento funciona como un correceptor del BCR, al unirse a complejos formados por antígeno y complemento covalentemente unidos y, así, reducir considerablemente el umbral de la concentración de antígeno necesaria para activar la célula B3. De esta manera, alteraciones en la activación del complemento pueden llevar a la estimulación mantenida de células B autorreactivas e iniciar la producción de autoanticuerpos (11).

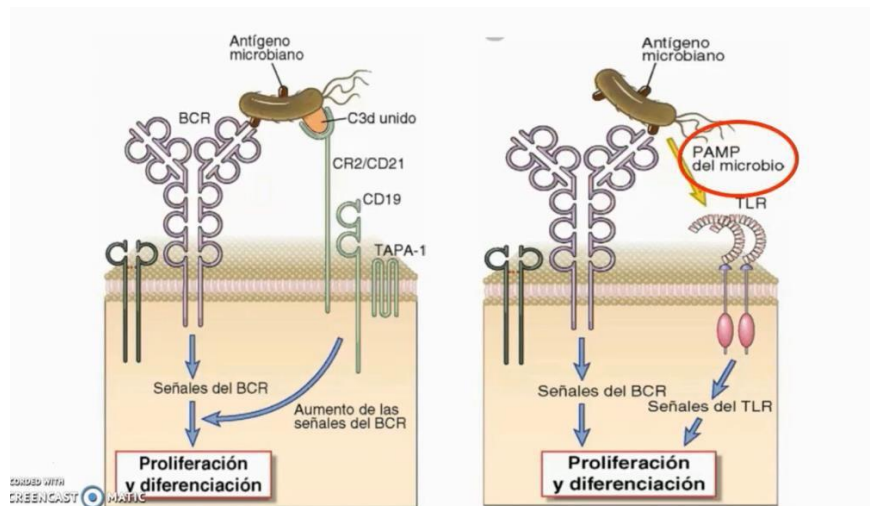


Fig.31 Reconocimiento de antígenos por linfocitos B

<https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&id=085A25ED67FCE0F28AA10DA3BDCC734E3B08696A&thid=OIP.ZvTVINV6B9cNtL->

[kC_aTowHaEK&mediurl=https%3A%2F%2Fi.yimg.com%2Fvi%2FHhy8KzYP87E%2Fmaxresdefault.jpg&exph=720&expw=1280&q=reconocimiento+de+ant%3%adgeno+por+linfocitos+b&selectedindex=66&ajaxhist=0&vt=0&eim=0,1,3,4,6,8,10](https://www.yimg.com/2Fvi%2FHhy8KzYP87E%2Fmaxresdefault.jpg&exph=720&expw=1280&q=reconocimiento+de+ant%3%adgeno+por+linfocitos+b&selectedindex=66&ajaxhist=0&vt=0&eim=0,1,3,4,6,8,10)

2.2.3.3 Activación de los linfocitos

En las respuestas inmunitarias adquiridas o adaptativas, los linfocitos vírgenes se activan por antígenos u otros estímulos para diferenciarse en células efectoras o de memoria. En los linfocitos B y T, la secuencia de ADN de los genes que dan lugar a los receptores antígeno-específicos BCR (B cell receptor) y TCR (T cell receptor) es el resultado de la recombinación de diversos segmentos génicos que da lugar a un gen funcional, a partir del cual, se transcriben y traducen los receptores proteicos que permiten a estas células reconocer y recordar una molécula antigénica específica. Después de la estimulación, los linfocitos empiezan a transcribir genes y a sintetizar proteínas nuevas, las citocinas (por los linfocitos T), que estimulan el crecimiento y diferenciación de los propios linfocitos y de otras células efectoras, receptoras de citocinas, que hacen que los linfocitos puedan responder mejor a las citocinas (figura 32). En respuesta a antígenos y factores de crecimiento producidos por los linfocitos estimulados, los linfocitos específicos de antígeno experimentan una división mitótica dando proliferación y aumento de tamaño del clon (expansión clonal). Por lo tanto, estas células antígeno-específicas pueden reconocer y responder ante nuevos agentes agresores con los que nuestro sistema inmune no ha tenido contacto previo.

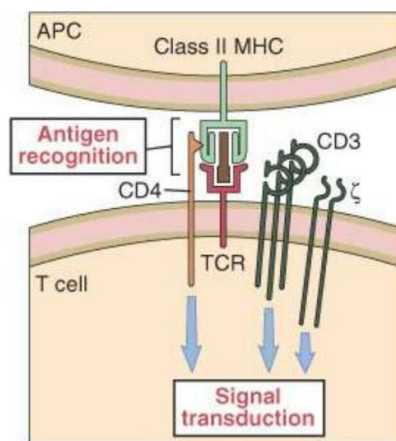


Fig.32 Reconocimiento de antígeno

<https://es.slideshare.net/chupirula/activacin-de-linfocitos-t-10487508>

2.2.3.4 Diferenciación en células efectoras

Los linfocitos estimulados por antígenos se diferencian en células efectoras, cuya función es eliminar el antígeno. Los linfocitos efectores incluyen los linfocitos T cooperadores, linfocitos B productores de anticuerpos y los LTC. Los T cooperadores expresan proteínas de superficie que actúan como ligandos sobre otras células, como macrófagos y linfocitos B y secretan citocinas que activan otras células. Los LTC (linfocitos toll-receptor) diferenciados producen gránulos que contienen proteínas que destruyen las células infectadas y tumorales. Los linfocitos B se diferencian en células que sintetizan y secretan anticuerpos de forma activa, algunas son conocidas como células plasmáticas, estas tienen un núcleo característico y se calcula que la mitad o más del ARN mensajero codifica proteínas de anticuerpo. Las células plasmáticas se desarrollan en los órganos linfáticos y en los lugares que tiene la respuesta inmunitaria y suelen migrar a la médula ósea.

Las células B pueden teóricamente reconocer cualquier molécula orgánica. La inmensa mayoría de los linfocitos T (linfocitos alfa-beta convencionales CD4+ o CD8+) reconocen fragmentos peptídicos resultantes de la proteólisis de las proteínas y solo son capaces de reconocerlos cuando estos péptidos antigénicos son presentados en moléculas de membrana transportadoras de antígenos. El TCR reconoce la combinación del péptido antigénico procesado y la molécula de histocompatibilidad presentadora (figura 33). Para que estas células antígeno-específicas entren en contacto con los antígenos que reconocen, es necesario que estos sean transportados a los órganos linfoides secundarios (OLS), bien por la linfa o bien por medio de células dendríticas que actuarán, además, como presentadoras de antígeno a los linfocitos T. En el caso de los linfocitos B que, a diferencia de los linfocitos T, no requieren presentación antigénica y son capaces de reconocer su antígeno libre, es muy importante el papel de las células dendríticas del folículo (FDC) que retienen en su membrana moléculas de antígeno a las que se ha unido el complemento. Las FDC, sin embargo, no realizan procesamiento antigénico, solo retienen y

exponen los antígenos en su forma nativa en la superficie de sus dendritas (figura 33).

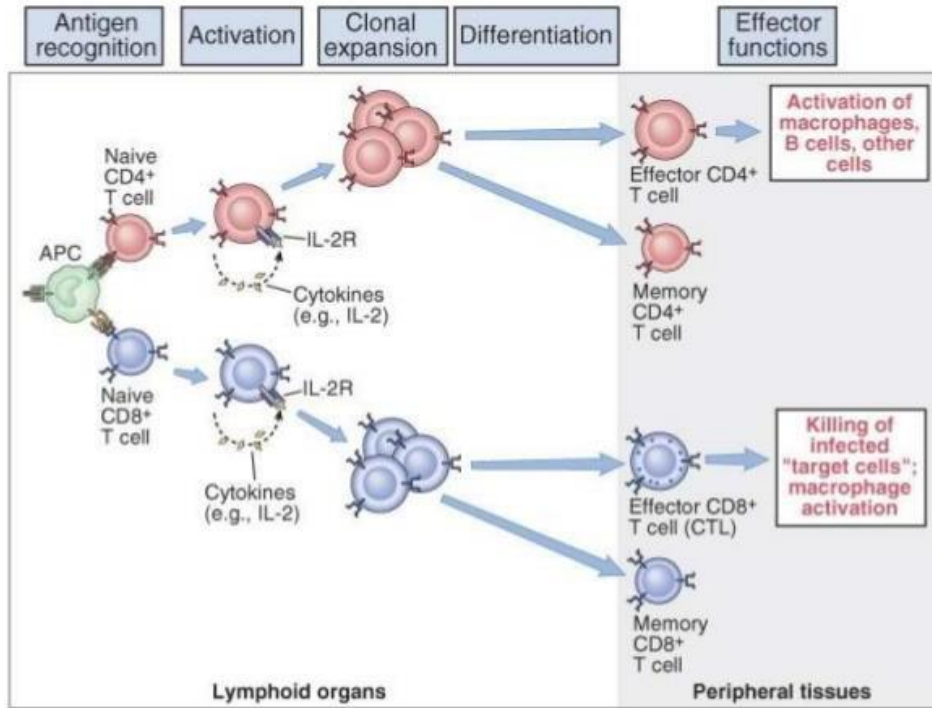


Fig. 32 Diferenciación de células efectoras por linfocitos T
<https://es.slideshare.net/chupirula/activacin-de-linfocitos-t-10487508>

2.2.3.5 Diferenciación en células de memoria

Parte de la progenie de linfocitos B y T estimulados por antígenos se diferencian en células de memoria, cuya función es producir respuestas rápidas y de mayor intensidad ante subsiguientes exposiciones al antígeno. Estas células pueden sobrevivir en estado de reposo funcional durante muchos años después de haberse eliminado el antígeno. Las células de memoria expresan proteínas de superficie que las distinguen de los linfocitos vírgenes y de los efectores.

Los linfocitos B de memoria expresan ciertas clases de Ig de membrana, como IgG, IgA o IgE, mientras que los linfocitos vírgenes expresan solo IgM e IgD.

Los linfocitos T de memoria muestran concentraciones más elevadas de moléculas de adhesión, como integrinas y CD44 que facilitan la migración a los lugares de infección. La mayoría de los linfocitos T vírgenes expresan CD4, esta isoforma puede ser reconocida por anticuerpos específicos para el segmento codificado para A, y por consiguiente, se denomina CD45RA. Algunas células de memoria migran hacia los ganglios linfáticos, donde forman una reserva de linfocitos específicos de antígenos que pueden activarse con rapidez y proliferar y diferenciarse en células efectoras. Otras células de memoria se asientan en los tejidos de las mucosas o circulan en la sangre, desde donde pueden ser reclutadas.

2.2.4 Sistemas de presentación de antígenos a linfocitos T

Existen distintos sistemas de presentación antigénica. Los más conocidos son las moléculas de histocompatibilidad clásicas, cuyos genes están situados en la región génica del cromosoma 6 humano denominada complejo mayor de histocompatibilidad. Estos genes codifican para las moléculas de histocompatibilidad de clase I y de clase II, las cuales sirven para presentar antígenos de naturaleza peptídica a los linfocitos CD8+ y CD4+, respectivamente. Otro sistema de presentación antigénica es mediante moléculas CD1, que son moléculas parecidas a las de clase I pero, a diferencia de estas, sirven para presentar antígenos de naturaleza glicolipídica.

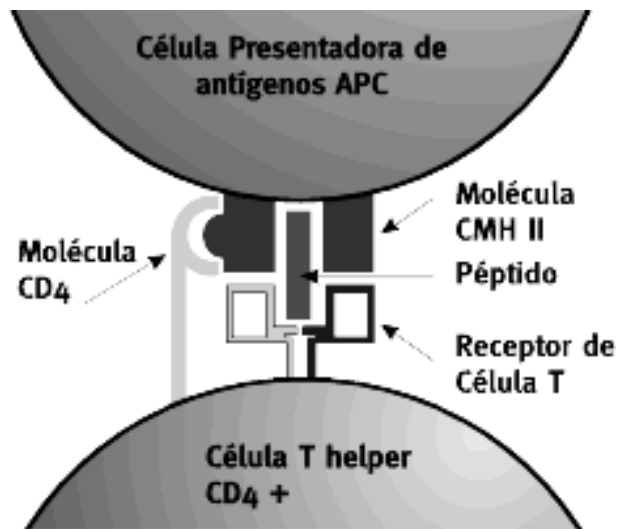


Fig. 33 Presentación de antígeno al CMH
https://www.smiba.org.ar/revista/vol_04/04_02_04.htm

2.2.4.1 Presentación de antígenos en moléculas de histocompatibilidad de clase I

Las moléculas de clase I poseen una hendidura, cerrada en sus extremos, destinada a alojar y presentar péptidos antigénicos de 8-9 aminoácidos de longitud, que se anclan a la misma por los aminoácidos de las posiciones extremas. Las moléculas de clase I presentan péptidos de origen citosólico que son degradados por el proteosoma e importados al retículo, donde se asocian a las moléculas de histocompatibilidad que los transportan a la membrana celular, para así ser presentados a los linfocitos T citotóxicos CD8+. Esta presentación es muy importante en el contexto de las infecciones por patógenos celulares (virus y bacterias intracelulares) que viven en el citosol, como las del género *Listeria*. El reconocimiento por el linfocito citotóxico provoca la destrucción de la célula infectada, impidiéndose así la multiplicación del patógeno.

2.2.4.2 Presentación de antígenos en moléculas de histocompatibilidad de clase II

Las moléculas de clase II poseen una hendidura, destinada a alojar y presentar péptidos antigénicos de 13-25 aminoácidos de longitud, cuyos extremos sobresalen respecto a la hendidura. Así, a diferencia de las moléculas de clase I, el anclaje a la molécula presentadora se lleva a cabo por los aminoácidos de posiciones intermedias. La presentación de antígenos en moléculas de clase II es importante en dos contextos. El primero es el de la presentación de antígenos que han sido endocitados por la APC y, por tanto, informan de antígenos recogidos en el entorno tisular próximo. El segundo es el de la presentación de patógenos que infectan las vesículas intracelulares de la célula presentadora (23).

2.2.5 Respuestas efectoras adaptativas de los linfocitos T citotóxicos

Los linfocitos citotóxicos novatos son activados por primera vez por células dendríticas en los OLS. Cuando un linfocito CD8+ reconoce un antígeno concreto presentado en moléculas de Clase I se produce una importante proliferación, dando lugar a un clon de un millón de células T reconocedoras de dicho antígeno. Esto supone sufrir 20 rondas de divisiones mitóticas. Los linfocitos CD8+ activados producen las citotoxinas necesarias (perforina y granzima B) para eliminar las células infectadas. También producen las moléculas de adhesión que les permitirán extravasarse en el endotelio de los tejidos inflamados donde buscarán a las células infectadas con las moléculas de histocompatibilidad de clase I que transportan desde el citosol y presentan los antígenos del agente infeccioso. Se producen sinapsis inmunológicas entre linfocitos T citotóxicos y células infectadas. Tras el reconocimiento antigénico oportuno, los linfocitos exocitan gránulos que inician en la célula atacada un programa de apoptosis inducida. Esto conlleva la activación de endonucleasas que degradarán el DNA de la célula y el de los virus no ensamblados de su interior. Por otro lado, los linfocitos T citotóxicos también pueden eliminar

células que expresen el receptor de membrana Fas (CD95) por medio de su unión a la molécula FasL linfocitaria, induciendo en la células Fas+ un programa de suicidio asistido mediante la vía extrínseca de inducción de apoptosis (11).

2.3 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El MHC es una región genética formado por un conjunto de genes con alto polimorfismo, cuyos productos se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas en forma de moléculas glicoproteicas, también llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA) (15).

El MHC se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 en las región 21 en banda 1-21 sub-banda 3 (6p21.1-21,3) y ocupa un segmento de 3,5 millones de pares de base. Los genes del MHC integran el sistema más polimórfico y poligénico del organismo humano, con más de 250 genes y pseudogenes, 30 de los cuales codifican proteínas, con más de 8 794 alternativas, para alelos HLA.

2.3.1 Características del CMH

- Expresión. Moléculas glicoprotéicas unidas a la membrana celular.
- Poligenismo. Las moléculas son codificadas por familias de genes en la región denominada CMH en el cromosoma 6, donde se ubican más de 200 genes.
- Polimorfismo. Dentro de una población hay formas alternativas múltiples de un gen, (se conocen aproximadamente 325 alelos para el gen A, 592 para el B y, 175 para el C) por lo tanto, las proteínas codificadas, también son diferentes entre los individuos de una misma especie.
- Codominancia. El individuo expresa simultáneamente los genes de ambos padres. En la superficie de la célula se encuentra el producto de seis alelos procedentes del padre y seis de la madre (16).

- Codifica para tres familias de moléculas: a) Molécula de clase I b) Molécula de clase II c) Molécula de clase III

- Moléculas que unen y presentan péptidos al receptor de los linfocitos T (15). Se identifican tres regiones diferentes dentro del MHC que codifican la síntesis de moléculas proteicas diferentes en cuanto a su estructura distribución y función:

a) Región de la clase I del MHC

Es la región más telomérica. Aquí se ubican los genes de la clase I en los locus A, B y C que codifican las moléculas clásicas HLA A, B y C, así como los genes que codifican a las moléculas no clásicas HLA E, F, G, H, Y, y J. (18,19).

b) Región de la clase II del MHC

Los genes de la región de la clase II se localizan más cerca del centrómero y se ubican en tres principales locus (DP, DQ Y DR), que codifican las moléculas HLA DP, DR y DQ. En esta región se encuentran también los genes que codifican a las moléculas no clásicas (TAP, LMP y DM). Las TAP transportan péptidos al RER y facilitan el anclaje a la clase I. Los genes LMP2 y LMP7, codifican para subunidades proteínicas catalíticas que convierten proteosomas estándares en inmunoproteosomas y generan péptidos más eficientes. Los genes DM codifican para una molécula tipo clase II que facilita la carga de péptidos antigénicos hacia moléculas de MHC de la clase II (18.19).

c) Región de la clase III del MHC

Se ubica entre las regiones genéticas de clase I y clase II, donde se encuentra un grupo heterogéneo de genes que codifican a varias proteínas secretadas con funciones inmunes o inflamatorias, tales como aquellas que son componentes del complemento (C2, C4 y el factor B), las proteínas relacionadas con la inflamación (citocinas como TNF- α , LTA, LTB) o las de choque térmico, por lo que con frecuencia se describen en conjunto (19). La clase-III tiene una función diferente a la que desarrollan la clase I y II (18.19).

2.3.2 Tipos de moléculas

- **Clase I (CMH-I).** Presentan antígenos citoplasmáticos o endógenos (sintetizados intracelularmente, p. ej. los de origen viral o tumoral y procesados por el proteasoma) a las células Tc-CD8 (citotóxicas).
- **Clase II (CMH-II).** Presentan antígenos intravesiculares o exógenos (sintetizados extracelularmente y procesados por los lisosomas) a las células Th-CD4 (cooperadoras).
- **Clase III (CMH-III).** Codifica para moléculas (FNT, factores del complemento: 2, 4 y B) que participan en la respuesta inmune, pero no comparten las funciones o características del CMH.

2.3.3 Propiedades de las moléculas del CHM

Todas las moléculas del MHC poseen cuatro segmentos. Un segmento de unión al péptido o hendidura, un dominio tipo inmunoglobulina (Ig), un segmento transmembrana, una porción citoplasmática carboxiterminal (15). Los dominios son regiones de una molécula con características estructurales específicas que permiten tener actividad funcional específica

2.3.4 Estructura de las moléculas del CHM

CMH-I. Molécula constituida por una cadena polipeptídica α , con tres plegamientos o dominios (α : 1, 2 y 3) y la subunidad β 2 microglobulina. En la hendidura que se forma entre α 1 y α 2, se aloja el péptido antigénico que va a presentar.

CMH-II. Está integrada por dos cadenas polipeptídicas: α y β , ambas con dos dominios. El sitio de unión del péptido antigénico que presenta se localiza entre α 1 y β 1. Péptido antigénico. El antígeno, para su presentación, debe ser procesado por la célula que lo capturó y quedar reducido a pequeños péptidos, ya que los sitios a los que se une tanto en el CMH como en el linfocito T sólo pueden alojar moléculas con un tamaño menor a 25 aminoácidos. En la figura 34 observamos la estructura de las moléculas del CMH (figura 34).

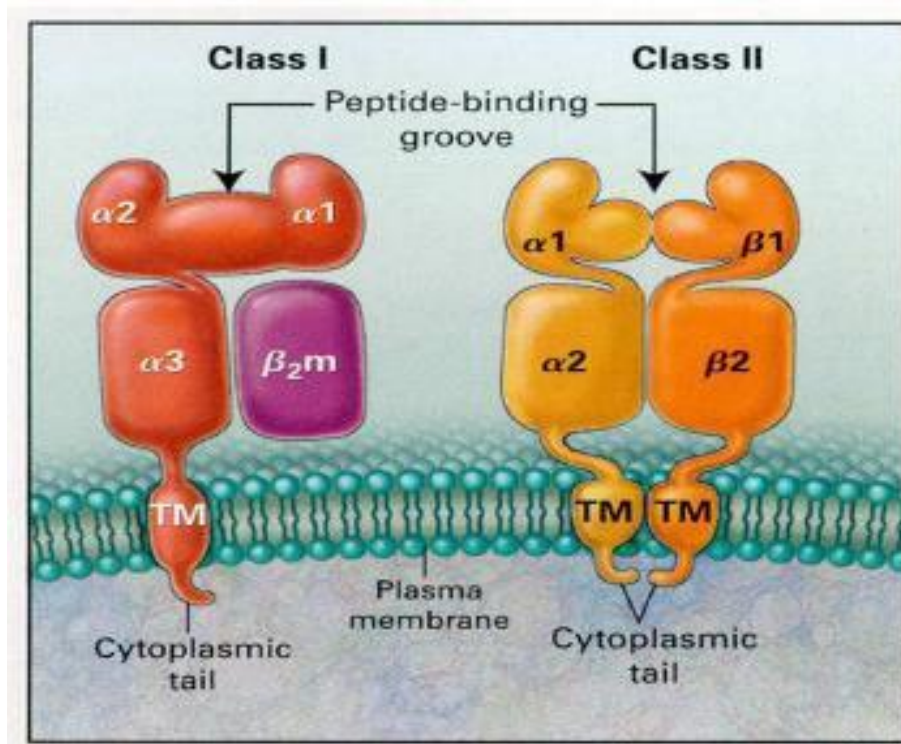


Figura 34. Moléculas del CMH

<https://slideplayer.es/slide/3416875/>

2.3.5 Expresión de isotipos y función molecular

Moléculas CMH-I

Clásicas: A, B, C se expresan en la superficie de todas las células, excepto en las del trofoblasto, eritrocitos y neuronas. Su principal función es la presentación de antígenos al linfocito TCD8.

No-clásicas: **CD1-** Presenta glicolípidos bacterianos. **E-** Se expresa en todas las células y en el trofoblasto inhibe al linfocito NK, lo que favorece la tolerancia fetal; no interacciona con T. **F-** No se expresa en la superficie celular, si lo hace, regula a NK y TCD8. **G-** Se expresa en células del timo y del trofoblasto, donde inhibe a NK. **H-** Codifica a la proteína HFe que regula negativamente la absorción de hierro, su alteración se asocia con hemocromatosis (figura 35).

Moléculas CMH-II

Clásicas: DP, DQ, DR se expresan, constitutivamente, en la superficie de las células participantes en la «respuesta inmune» (fagocitos y linfocitos), pero por activación con IF γ y se pueden expresar en otras células que, como los fibroblastos, queratinocitos, cebadas y endoteliales, también participan en esta respuesta. **No-clásicas:** DM, DN, DO se encuentran en vesículas intracelulares. DM favorece la unión del CMH-II con el péptido antigénico.

Moléculas MIC (MHC-I related chains)

Se expresan en la superficie celular por estímulos de estrés, infección con gérmenes intracelulares (bacterias y virus) o neotransformación (tumores o cáncer). Actúan como detectores de daño intracelular importante, por lo que las células NK o T citotóxicas al contactarlos, inducen la destrucción de la célula portadora (16).

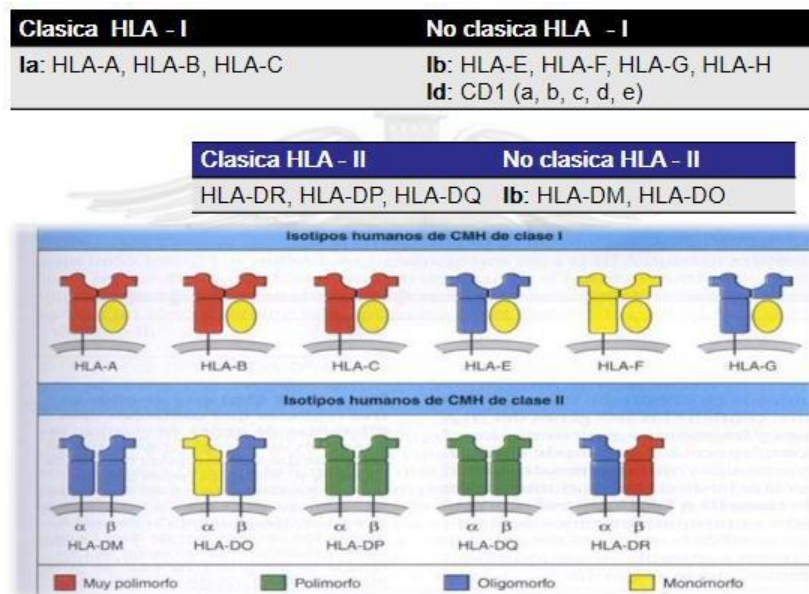


Fig. 35 Moléculas clásicas y no clásicas del CMH I
<https://slideplayer.es/slide/12377294/>

2.3.6 Función de las moléculas HLA de clase I y HLA de clase II

El sistema inmune debe distinguir entre lo propio y lo ajeno. Esta discriminación crucial se obtiene a través de las moléculas HLA de clase I y

clase II que juegan un papel importante en el control de la respuesta inmune mediante el proceso conocido como restricción del MHC. Los linfocitos T CD8+ y T CD4+ solo pueden reconocer un péptido “antigénico” si este está unido a una molécula HLA propia, por eso el patrón de expresión de los antígenos HLA en los diferentes tipos celulares guarda relación con las funciones de cada una de estas subpoblaciones linfocitarias (20, 21).

Los linfocitos T CD8+ citotóxicos reconocen los péptidos en el contexto de las moléculas HLA de la clase I y deben ejercer sus funciones efectoras sobre cualquier célula nucleada que exprese antígenos virales o tumorales. En cambio, los linfocitos T CD4+ cooperadores, que están restringidos por el HLA de clase II, deben interactuar solo con un grupo de células especializadas (20, 21).

A las moléculas HLA de clase I se unen péptidos de proteínas intracelulares procesadas en el citoplasma de las células presentadoras de antígenos por estructuras llamadas proteosomas. En el retículo endoplásmico ocurre el acoplamiento del péptido y una vez formado el complejo péptido – molécula HLA de clase I, se transporta a la membrana celular (24). A las moléculas HLA de clase II se unen péptidos de proteínas extracelulares endocitadas por las células presentadoras de antígenos. Una vez que se reconoce el antígeno, se internaliza en el endosoma unido a un lisosoma proveniente del retículo. En este compartimiento ocurre la unión a la molécula MHC de clase II previamente formada en el retículo endoplásmico. La interacción de las moléculas HLA, el antígeno ya procesado en forma de péptido, las moléculas correceptoras CD4 o CD8 y el receptor de linfocitos T constituyen las bases del reconocimiento antigénico por parte de las células T (9, 11, 12). Para el reconocimiento de los péptidos endógenos la molécula MHC-I y de los péptidos exógenos-MHC-II por el receptor de las células citotóxicas o helper se necesitan además dos señales diferentes: una a través de los receptores CD8+ y CD4+ y otra de la coestimulación de la familia B7-CD28 (11, 12). Es reconocido que la función biológica del MHC es la presentación de péptidos antigénicos y constituirse en

las identidades moleculares o antigénicas. Se le atribuye, además, un papel determinante en el trasplante de órganos y tejidos, en las enfermedades autoinmunes, en los estudios poblacionales de paternidad y en la asociación HLA y enfermedad. Los antígenos del MHC son los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula (15).

2.3.7 Unión molecular y presentación

Los linfocitos T tienen un receptor (TCR) y necesitan una molécula presentadora para interactuar con antígenos, que es MHC. TCR solo puede identificar antígenos y residuos polimórficos (péptidos) presentados por MHC. Un antígeno es cualquier molécula que va a desencadenar respuesta inmunológica de tipo humoral (mediada por anticuerpos) y de tipo celular (linfocitos T)(figura 36).

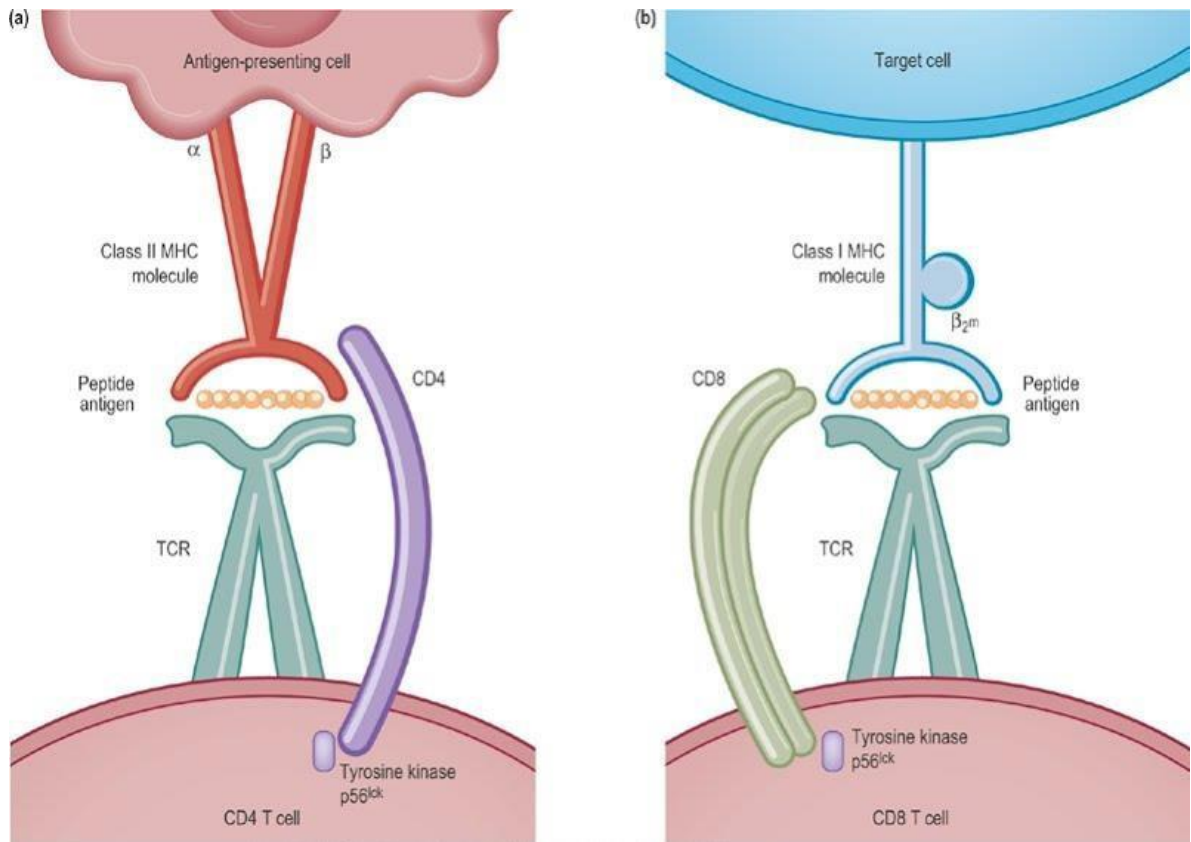


Fig. 36. Presentación de antígeno al CMH I y II

https://sites.google.com/site/inmunologiaInfocitost/_/rsrc/1472872866228/home/Figura4_4.jpg?height=590&width=7

99

Antígeno de estructura peptídica para ser presentado

CMH-1. Se forma en el retículo endoplásmico e interacciona con las moléculas chaperonas: calnexina y calreticulina, que le ayudan a unirse con la β_2 microglobulina y le confieren estabilidad. Una tercera molécula, la tapasina, ayuda a los péptidos TAP (Transporting Antigen Processing) 1 y TAP 2 a formar el canal que permite el paso del péptido antigénico del citoplasma al retículo endoplásmico, donde se une al CMH-I. Este complejo (CMH1-péptido antigénico) sale del retículo endoplásmico en una vesícula, viaja por el citoplasma y finalmente es exocitado. En la superficie celular, la molécula CMH-y el péptido antigénico que porta se unen al receptor del linfocito TCD-8 y es, a través de esta unión que se realiza la llamada «presentación». Si el péptido presentado corresponde a una molécula propia, el linfocito no

responde. Si el péptido presentado es extraño, se transmiten señales accesorias a través de moléculas co-estimuladoras como B7-CD28, CD40-CD40L, etcétera, que activan a TCD-8. El linfocito citotóxico activado, mediante el disparo de enzimas citolíticas y la inducción de apoptosis, destruye a la célula presentadora, portadora de antígenos endógenos (virus o elementos celulares tumorales).

CMH-II. Se sintetiza en el retículo endoplásmico y porta una molécula: la cadena invariante (Li o CD74) que protege el sitio que ocupará el antígeno, favorece su salida del retículo y lo lleva a endosomas donde se encuentra con los péptidos antigénicos. En este lugar, diversas catepsinas rompen a la cadena Li, lo que deja libre el sitio correspondiente al antígeno y permite su unión a CMH, en tanto los restos de Li (CLIP) son removidos por la molécula DM. Finalmente, el péptido antigénico emerge a la superficie unido a CMH-II, molécula a través de la cual establece contacto y es presentado al linfocito ThCD4. Si la molécula presentada resulta extraña, la célula T cooperadora se activa y secreta citocinas. Estas citocinas, pueden activar a la célula presentadora y a linfocitos y células circundantes (respuesta predominante Th1), así como estimular la producción de anticuerpos (respuesta de predominio Th2). La clase de citocinas secretadas y por ende, la función que realicen, depende del tipo de célula Th que responde. En todos los casos existe una regulación que, al término del estímulo antigénico: frena la respuesta, induce apoptosis de células activadas, inhibe la inflamación e inicia la reparación.

CMH-III no codifica para antígenos HLA, pero codifica para otras proteínas con función inmunológicas. Codifican para proteínas del sistema del complemento.

Capítulo 3

3. PÉNFIGO VULGAR ORAL

El nombre Pénfigo deriva del griego: pemphix = ampolla. Corresponde a un grupo de enfermedades autoinmunes, ampollosas, crónicas de la piel, que se caracterizan por el desarrollo de ampollas intraepidérmicas con autoanticuerpos, dirigidos contra la superficie celular de los queratinocitos, y causan pérdida de la adhesión entre las células epidérmicas (24).

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune de piel y mucosas, el pénfigo vulgar (PV) se expresa con lesiones orales en un 88% de los pacientes (23). Generalmente comienza con lesiones muy inespecíficas, pasando meses desde el inicio hasta su diagnóstico. El diagnóstico suele ser tardío. La mayoría de los pacientes presentan síntomas dos a seis meses antes de llegar al diagnóstico definitivo. Clínicamente se caracteriza por la presencia de ampollas frágiles que se rompen fácilmente y pueden llevar a denudación extensa. La característica histológica principal, responsable de la formación de ampollas, es la acantólisis, pérdida de adhesión entre los queratinocitos, en la zona suprabasal de la epidermis (25, 26).

Es una afección grave, la variedad más frecuente de pénfigo y la más mortal. Las ampollas se generan como consecuencia de la acción de autoanticuerpos IgG circulantes contra la desmogleína 3 (Dsg3) en la sustancia intercelular de los epitelios, provocando una pérdida de cohesión entre las células epidérmicas o los queratinocitos (acantólisis). Se desconoce la causa exacta de la activación de estos anticuerpos contra los tejidos del propio cuerpo; aunque se han observado, muy raras veces, debido a reacciones medicamentosas; o puede ser un efecto secundario de medicamentos para la presión sanguínea (inhibidores ECA) o agentes quelantes (medicamentos como la Penicilina que elimina ciertos materiales de la sangre).

La ampolla puede ser intraepitelial, dando origen a lesiones en la mucosa, o intraepidérmica, dando origen a lesiones en la piel. El pénfigo vulgar es la variedad más frecuente; se presenta con manifestaciones bucales que suelen

preceder a las lesiones en la piel. El mecanismo de iniciación del pénfigo vulgar no está claro, pero es probable que los factores genéticos puedan jugar un papel en la susceptibilidad al padecer la enfermedad (27).

La causa exacta se desconoce, pero sabemos que hay muchos factores asociados que desarrollan el pénfigo, tales como:

Factores Genéticos: La predisposición a pénfigo está ligado a factores genéticos. Ciertas sustancias conocidas como complejo principal de histocompatibilidad, en especial los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) DR4, hacen que haya más probabilidades de desarrollar pénfigo vulgar.

Edad: La edad pico de aparición es de 50-60 años, pero puede aparecer en niños o en personas de mayor edad.

Asociación con otras enfermedades: El pénfigo es común en personas que también tienen otras enfermedades autoinmunes, en particular miastenia gravis y el timoma.

Ciertos medicamentos:

-Medicamentos para la presión arterial llamados inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como captopril.

-Agentes quelantes tales como penicilamina, que eliminan ciertos materiales de la sangre.

-Antibióticos como la cefalosporina.

-Pirazolonas, que se usan para el dolor y la fiebre.

-Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

-Rifampicina.

-El estrés emocional, quemaduras térmicas, rayos ultravioleta, y las infecciones también han sido reportados como factores desencadenantes de pénfigo vulgar.

El pénfigo no es contagioso. No se pasa de persona a persona. Aunque puede haber una predisposición genética y hay algunos casos de varios afectados en la misma familia, se cree que no es hereditario (31).

3.1 Epidemiología

De los tipos de pénfigo, el pénfigo vulgar es el más común ; sin embargo, esto depende de la localización geográfica, pues en Sudamérica el foliáceo es el más frecuente.

El PV afecta por igual a hombres y mujeres, con un pico de edad entre 40 y 60 años. La incidencia de la enfermedad es variable: va desde 0.76 por cada 100,000 habitantes por año, como en Finlandia, hasta 1.61 por cada 100,000, como en Jerusalén. El PV se encuentra con mayor prevalencia en las personas con ascendencia mediterránea o judía (30), específicamente en la de ascendencia askenazi: 1.6 a 3.2 por 100,000 habitantes cada año. Antes del advenimiento de los corticosteroides, su tasa de mortalidad variaba del 70 al 100%, pero su prescripción la redujo a un promedio de 30%. (26, 27).

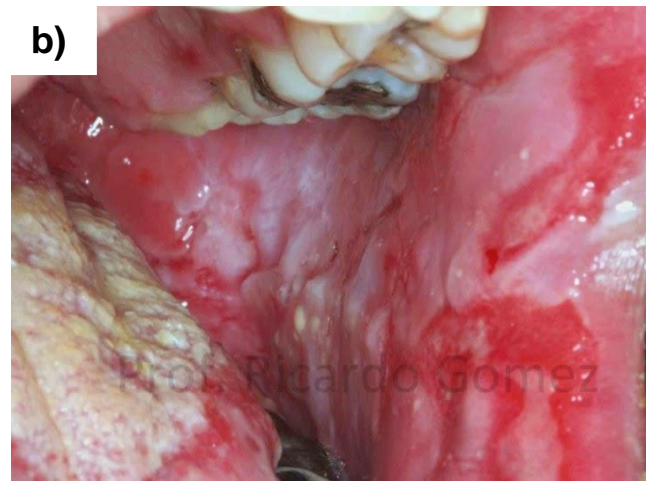
3.2 Manifestaciones clínicas

La lesión elemental es la ampolla, que puede ser única o múltiples, elevada, de base redondeada o irregular, de distinto tamaño, de más de 5 mm de diámetro, de contenido seroso o hemorrágico, de techo fino que se rompe fácilmente produciendo una erosión, superficial, irregular y muy dolorosa. Otros signos concomitantes incluyen la formación de nuevas ampollas junto con otras ya evolucionadas y úlceras, expresando un carácter progresivo. Por lo tanto, se pueden observar ampollas íntegras, ampollas en las que el techo se está desprendiendo y aparece como una auténtica membrana de tejido organizado que se puede separar con una sonda, o pseudomembranas, que cubren erosiones formadas fundamentalmente por un exudado inflamatorio que no constituye un tejido organizado, que puede separarse con un explorador. Pueden ubicarse en cualquier localización, aunque su prevalencia es mayor en las mucosas yugales, presentándose de forma bilateral y dificultando la acción de masticación, deglución y fonación; pueden, además, cursar con adenopatías. Generalmente comienza con lesiones muy inespecíficas, pasando meses desde el inicio hasta su diagnóstico, que suele

ser tardío. La mayoría de los pacientes presentan síntomas dos a seis meses antes de llegar al diagnóstico definitivo.

3.2.1 Lesiones en las mucosas

El pénfigo vulgar afecta principalmente la mucosa oral, aunque también puede afectar la conjuntiva, la nariz y los genitales. La enfermedad se inicia habitualmente con úlceras orales dolorosas que no curan, a diferencia de las virales o de la estomatitis aftosa, que curan en días o semanas. Rara vez se encuentran ampollas en las mucosas debido a que se rompen precozmente. Las úlceras son múltiples, superficiales e irregulares y se originan en mucosas sanas (30). Las mucosas más comúnmente comprometidas son la labial, palatina y de la lengua (mucosa masticatoria). Clínicamente se distingue por la aparición de vesículas flácidas que al romperse dejan erosiones dolorosas de forma y tamaño irregulares con bordes poco definidos, cubiertas por costras hemorrágicas (imagen 4 y 5). Pueden crecer también en la tráquea, donde causan ronquera y disnea, o en el esófago, donde provocan disfagia. El pénfigo vulgar se expresa con lesiones orales en un 88% de los pacientes.



Img. 4 Lesiones de Pénfigo Vulgar Oral en:

- a) En la mucosa del labio
- b) En la mucosa yugal de pénfigo vulgar
- c) En lengua
- d) En la zona gingival

http://3.bp.blogspot.com/-ctV9n0IDIGI/UOcgOm0E_fl/AAAAAAAAABI/EyzlcY_1arl/s1600/03penfigo_vulgar_labio.jpg

<http://4.bp.blogspot.com/-RLjr5-Q0BUU/U4M9gDhL2rl/AAAAAAAAAc8/huDFDUINu0U/s1600/Penfigo+Vulgar.jpg>

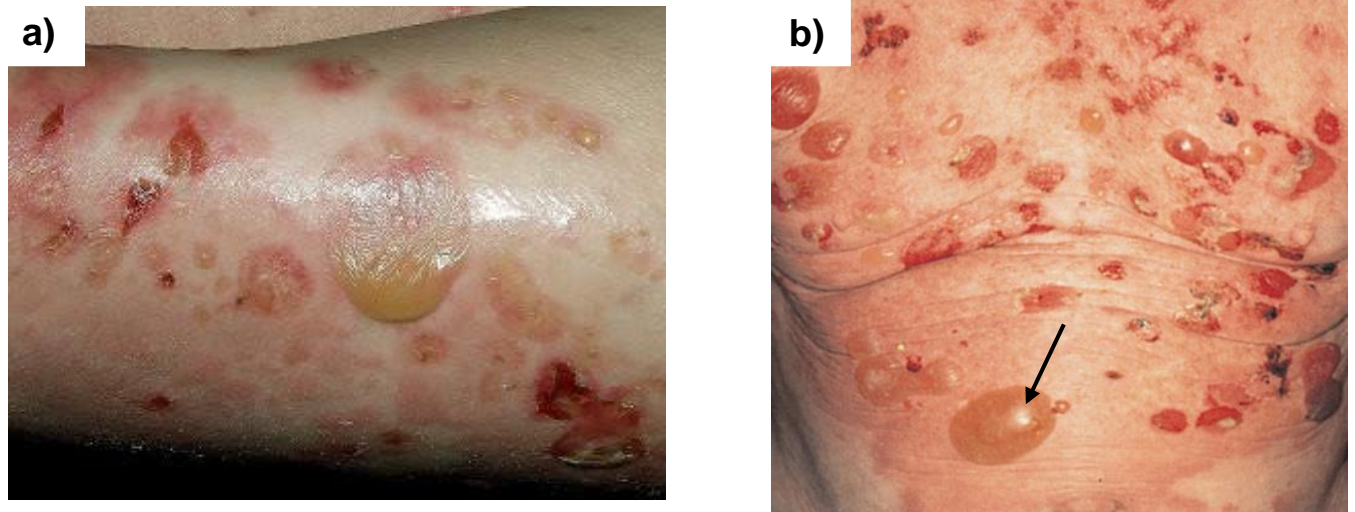
3.2.2 Lesiones cutáneas

Las lesiones cutáneas se originan en piel sana, inicialmente como ampollas flácidas, que se rompen durante los primeros días transformándose en

erosiones superficiales con un rodete de epidermis laxa (imagen 6). El PV activo y en sus formas más severas, presenta signo de Nikolsky positivo.

El compromiso cutáneo puede estar sin compromiso mucoso en el caso de un PV es bastante infrecuente (30).

El 10 a 15% de los casos con pénfigo vulgar éste inicia con lesiones en el tronco (imagen 7), la piel cabelluda y los pliegues. Se manifiesta con ampollas flácidas de contenido claro, hemorrágico o seropurulento que se asientan sobre una base eritematosa y al romperse dejan erosiones dolorosas cubiertas por costras que tienden a curar sin dejar cicatriz. Se alivian en uno o dos años y dejan hiperpigmentación postinflamatoria.



Img. 5 Lesiones de Pénfigo Vulgar en:

- a) En un brazo donde se observan lesiones ampollares y algunas ulceradas sobre lecho de tejido inflamado.
- b) En un tórax donde se observan ampollas de gran tamaño (flecha) y otras con zonas ulceradas y de cicatrización.

https://1.bp.blogspot.com/_PBPWPc7k1KU/SfJwyc43wnI/AAAAAAAAAF8/26Dn6U0gpgw/s320/pemfigo_vulgar25.jpg

3.3 Etiopatogenia

La característica patogénica del pénfigo vulgar es la formación de autoanticuerpos, principalmente IgG subclase 4, que reaccionan con la región amino terminal de las desmogleínas (Dsg) situadas en desmosomas de la superficie celular de los queratinocitos, sobre todo Dsg1 de 160kDa y Dsg3 de 130kDa. Las inmunoglobulinas inhiben la función adhesiva de las Dsg, lo que desencadena varios eventos intracelulares como: cambios en la concentración de calcio intracelular y fosfoquinasa C, estimulación de p58 proteincinasa mitógeno activada, regulación transcripcional y activación de las proteinasas, todo lo cual lleva al desensamble de desmosomas con el desprendimiento de los desmosomas que nos lleva a la separación del epitelio y la formación de ampollas. La separación de queratinocitos también es causada por la activación de la apoptosis vía Fas-FaL y por los autoanticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina de los queratinocitos (AChR) y median la cohesión entre ellos. Además, se ha observado que el complemento, en especial el complejo de ataque de membrana, el colágeno XVII/BP180, la desmoplaquina I y II, la desmocolina y la placoglobina, actúan como antígenos para la separación de las células epidérmicas, e incluso se ha descrito la acción de los anticuerpos contra el AChR en 85% de estos pacientes. Esta intervención de los autoanticuerpos en la etiopatogénesis del pénfigo vulgar se confirma, por un lado, al reproducir la enfermedad en ratones recién nacidos a los cuales se les transfirieron anticuerpos séricos, y en otros experimentos al demostrar el paso de anticuerpos IgG por vía placentaria. Esto último explica por qué los hijos de madres con pénfigo tienen lesiones ampollosas al nacimiento, las cuales remiten espontáneamente, al igual que los autoanticuerpos, semanas después del parto.

Los factores genético también pueden influir en la etiopatogénesis del pénfigo. Se considera que las moléculas de histocompatibilidad vinculadas con este padecimiento permiten la presentación de péptidos de Dsg3 o Dsg1 a las células Th1. Incluso, se ha encontrado que algunos péptidos obtenidos de la

Dsg3 son capaces de ligarse al sitio de unión de un alelo HLA-DR específico estimulando a las células T de estos pacientes (26).

ADHESIÓN EPIDÉRMICA. La resistencia de la piel contra las influencias ambientales y la integridad requerida para la protección contra noxas mecánicas, químicas o microbianas se deben a dos estructuras que mantienen la adhesión epidérmica; la primera son los desmosomas que se encargan de la unión célula a célula y la segunda, los hemidesmosomas que explican la unión de las células a la membrana basal. Difieren desde los puntos de vista estructural y molecular. Los desmosomas son el blanco de los autoanticuerpos en el PV. Están compuestos por tres familias de proteínas (figura 37): 1) las plaquinas que constituyen la placa intercelular, incluyen la desmoplaquina, la periplaquina y la enviplaquina y se unen a los filamentos de queratina; 2) la familia de las proteínas del armadillo: incluye la placofilina y la placoglobina que actúan como puentes entre la desmoplaquina intracelular; 3) la familia de las cadherinas, formada por desmocollinas y desmogleínas que se unen a sus homólogos en las células vecinas.

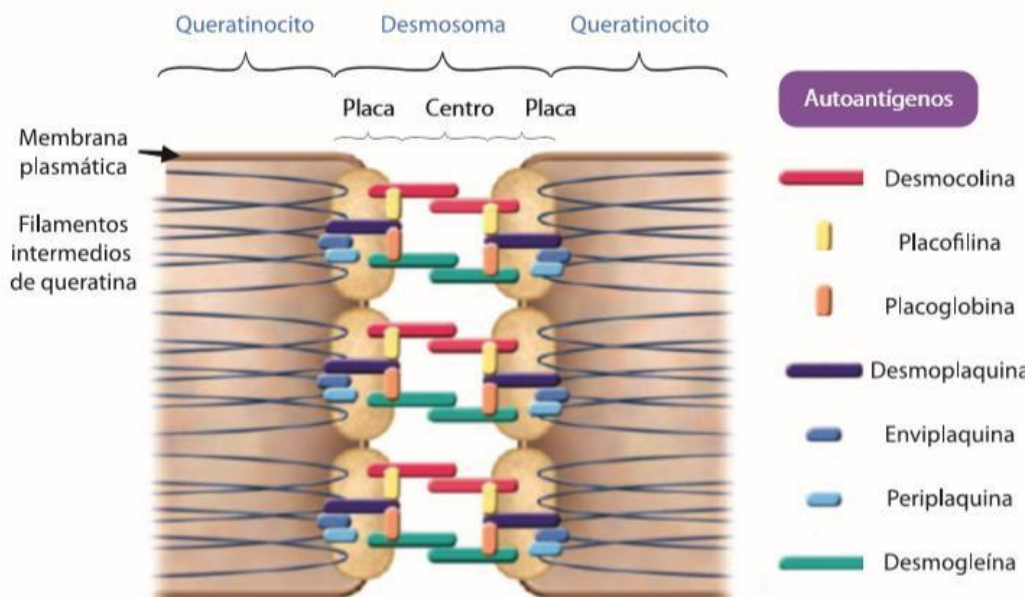


Fig.37 Estructura de los desmosomas

www.scielo.org.co/pdf/iat/v24n3/v24n3a06.pdf

MECANISMOS DE ACANTÓLISIS

Se han evaluado cuatro mecanismos en la inducción de acantólisis:

-Neutralización: Una de las hipótesis mejor aceptadas es que los anticuerpos bloquean directamente el sitio de adhesión de la molécula causando pérdida de la función.

-Activación del complemento: los anticuerpos de tipo IgG tienen la capacidad de activar el complemento. Debido a que en la epidermis de pacientes con PV se pueden detectar depósitos de C3 por inmunofluorescencia directa, se evaluó su participación en la acantólisis. La evidencia experimental demostró que esta puede ocurrir en ausencia de complemento. La transferencia pasiva de fragmentos F(ab')₂ y Fab', no activadores del complemento, causa acantólisis y ampollas en modelos murinos. De igual forma, la transferencia pasiva de fragmentos F(ab')₂ de IgG de PV en ratones desprovistos de complemento induce lesiones de PV. En PV activo predominan los anticuerpos IgG₄, que no son activadores del complemento.

-Activación celular por receptores Fc (FcR): los mismos estudios que demostraron formación de acantólisis luego de la transferencia pasiva de fragmentos de IgG revelaron que las células inflamatorias activadas por los FcR no son necesarias para la inducción de acantólisis. En experimentos de transferencia pasiva en ratones deficientes en elastasa de neutrófilos y gelatinasa B mostraron acantólisis, lo que indica que estas enzimas no son necesarias para la formación de ampollas.

-Señalización dependiente de anticuerpos: tanto los autoanticuerpos como otros factores humorales presentes en el suero de pacientes activan diferentes cascadas de señalización que llevan a apoptosis de los queratinocitos y desensamblaje del citoesqueleto responsables de la acantólisis. Las manifestaciones del desensamblaje del citoesqueleto en los queratinocitos son la retracción de filamentos intermedios de queratina y la reorganización de la actina (33).

3.4 Diagnóstico

El diagnóstico de este tipo de lesiones se basa en una combinación de hallazgos clínicos e histopatológicos y soportado por técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD), fundamentalmente realizadas en biopsias perilesionales de tejido afectado (27). El diagnóstico de pénfigo debe considerarse en toda úlcera que no cure en un período mayor a un mes. La aparición de las úlceras en la mayoría de los casos inicia en boca y luego de semanas a meses, comienza el compromiso cutáneo (30).

Dentro de los hallazgos clínicos se puede hacer un examen físico, buscando el signo de Nikolsky que es definido como eritema y formación o extensión de ampollas como resultado de la aplicación de presión o fricción sobre la piel realizada de manera tradicional o directa (en piel de apariencia normal distante de las lesiones) y marginal (en la periferia de las lesiones preexistentes), con sensibilidad de 38% en la forma directa contra 69% en la forma marginal, y especificidad de 100 contra 94%, respectivamente. Otra característica de los pacientes con esta enfermedad es el signo de Asboe-Hansen, que consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente su superficie, aunque tampoco es específica (24, 27).

El signo de Asboe- Hansen es si se presiona suavemente la ampolla intacta esta esparce líquido que contiene hacia afuera y por debajo de la piel adyacente (31).

El diagnóstico se basa en las características clínicas ya mencionadas, en los hallazgos del estudio histopatológico y en las pruebas de inmunofluorescencia, que puede ser directa (en la piel del paciente) o indirecta (en la que se utiliza el suero del sujeto en sustratos que incluyen piel sana humana y esófago de mono, entre otros).

Prueba de Tzanck. Es una prueba barata y fácil de realizar en la cual se observan las células acantolíticas características del pénfigo. Tiene sensibilidad de 100%, pero especificidad de apenas 43.4%, y a través de ella no puede determinarse el tipo de pénfigo.

Histopatología. Para que el estudio histopatológico sea de utilidad en el diagnóstico, la biopsia debe hacerse en el sitio adecuado; en el caso de la piel, la muestra debe tomarse de una lesión temprana, en tanto que en las mucosas debe tomarse de una lesión con borde activo o denu dada. En etapas tempranas, se observa edema intercelular en las capas inferiores de la epidermis y desaparición de los puentes intercelulares (acantólisis). Las lesiones establecidas muestran ampollas intraepidérmicas por acantólisis suprabasal, cuyo suelo está formado por una fila de células basales que adoptan un patrón en “hilera de lápidas sepulcrales”. El techo está compuesto por la capa espinosa, granulosa y córnea, con ausencia de necrosis de queratinocitos. En la dermis superior puede encontrarse leve a moderado infiltrado perivascular mononuclear.

Inmunofluorescencia directa. La biopsia para la inmunofluorescencia directa debe tomarse de piel perilesional. En ella se observa depósito de IgG en el espacio intercelular hasta en 90% de los casos, y de C3 en 30 a 50%, en un patrón llamado en “panal de abeja”. Puede utilizarse en el seguimiento de los pacientes, pues cuando es positiva confiere un riesgo de recaída de 44 a 100%, mientras que cuando es negativa el riesgo disminuye a 13-27%.

Inmunofluorescencia indirecta. Se realiza con el suero de los pacientes y consiste en la detección de anticuerpos circulantes anti-IgG adheridos a las desmogleínas intercelulares. Es positiva en 80 a 90% de los casos y puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada o en fase temprana (26).

Los títulos de anticuerpos contra desmosomas IgG circulantes varían de acuerdo con la actividad del padecimiento; por tanto, pueden utilizarse como marcador de recaída, pues su presencia representa un riesgo de recaída de 57% y su ausencia, de tan sólo 24%.

Técnica ELISA. La técnica ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) es otro método a través del cual es posible determinar anticuerpos contra Dsg, al detectar los antígenos contra los que van dirigidos éstos. Su sensibilidad y especificidad son similares a las mencionadas para la inmunofluorescencia indirecta, y sirve también para vigilar la enfermedad.

Inmunoblot e inmunoprecipitación. Ambas técnicas detectan antígenos epidérmicos a los que se unen los anticuerpos circulantes de pacientes con pénfigo; sin embargo, son complicadas, costosas y poco disponibles, por lo que no se utilizan de primera intención para el diagnóstico de este padecimiento.

Diagnóstico diferencial

El pénfigo vulgar debe diferenciarse de otras enfermedades con base en su presentación clínica. Así, en caso de lesiones orales, el diagnóstico diferencial incluye: estomatitis herpética (las lesiones son muy dolorosas a diferencia del pénfigo) (img.8), eritema multiforme (las lesiones tienen un punto en medio distintivo) (Im.9), liquen plano ampolloso (Img.11) y penfigoide cicatricial (Img.12). Por su parte, las lesiones cutáneas deben distinguirse de otras formas de pénfigo: penfigoide ampolloso (Img.13), eritema multiforme (Img.10), enfermedad de Haley-Haley (Img.14) y dermatitis acantolítica transitoria (Img. 15) (26).



Img.6 Estomatitis herpética

<https://faceclinic.es/odontologia/estomatitis/>



Img.7 Eritema multiforme en boca

<https://www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/eritema/em1.jpg>



Img.8 Eritema multiforme en manos

https://entokey.com/wp-content/uploads/2016/06/B9781455728763000304_f030-001a-9781455728763.jpg



Img.9 Liquen plano ampolloso

<https://s3.amazonaws.com/classconnection/167/flashcards/7235167/png/gh-14B97BA2D135871FF7A.png>



Img.10 Penfigoide cicatricial

https://classconnection.s3.amazonaws.com/672/flashcards/873672/jpg/cicatricial_pemphigoid11329068332345.jpg



Img.11 Penfigoide ampolloso

<https://madriderma.com/wp-content/uploads/2018/11/Penfigoide-ampoloso-1-1.jpg>



Img.12 Lesión de Haley-Haley

http://dermatoweb2.udl.es/images/fotos/grans/hailey_hailey08.jpg



Img.13 Dermatitis acantolítica transitoria

<https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2015/dcm153w.pdf>

3.5 Tratamiento

El tratamiento es individualizado teniendo en cuenta el estado de salud del paciente. Sin tratamiento, el pénfigo vulgar puede llegar a ser mortal. Con tratamiento esta enfermedad tiende a ser crónica y los efectos secundarios pueden llegar a ser incapacitantes. El pénfigo vulgar puede poner en riesgo la vida. Antes del advenimiento de los corticosteroides, su tasa de mortalidad variaba del 70 al 100%, pero su prescripción la redujo a un promedio de 30% (31).

El odontólogo puede hacer uso de corticoesteroides tópicos o intralesionales. Son útiles para tratar formas leves de la enfermedad y en pacientes con lesiones escasas o resistentes. A pesar de esto, su principal indicación es en

pacientes con afección de la mucosa oral, en quienes se recomiendan corticoesteroides de moderada a alta potencia, como el fosfato sódico de betametasona en tabletas de 0.5 mg disueltas en 10 ml de agua en colutorios durante cinco minutos. En lesiones aisladas puede aplicarse acetónido de triamcinolona a 0.1% (Azucort), acetónido de fluocinolona a 0.05% (Fluocinolona), propionato de clobetasol en orobase de 0.05% a 0.1% (Clobetasol) y beclometasona en inhalador, además de implantar medidas generales como: dieta blanda, aseo suave y aplicación de analgésicos tópicos, anestésicos y antisépticos.

Para el odontólogo es necesario un buen diagnóstico para poder referir al paciente con un médico especialista, el cual podrá proporcionar una terapia con corticoesteroides orales que reducen la inflamación, drogas que suprimen la respuesta del sistema inmunitario, antibióticos y antimicóticos para tratar y prevenir las infecciones concurrentes, además de, analgésicos y terapia de inmunoglobulina intravenosa. Si la enfermedad es grave requiere hospitalización (27).

El tratamiento consiste en suprimir la producción de autoanticuerpos con el objetivo de curar las lesiones existentes, abortar los brotes de actividad de manera temprana y prevenir la aparición de lesiones nuevas. Esto es de suma importancia para poder establecer conceptos actuales que determinan la respuesta al tratamiento, como: 1) control de la enfermedad: ausencia de lesiones nuevas durante dos semanas como mínimo, o curación de 80% de las lesiones previas; 2) remisión completa: ausencia de lesiones nuevas o antiguas en un lapso de dos meses; 3) remisión parcial: aparición de lesiones transitorias nuevas que curan en una semana en un periodo de dos meses, y 4) recaída: tres o más lesiones nuevas que no curan en una semana o la extensión de las lesiones establecidas en un paciente que ya estaba en control. La elección del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico, en factores propios del paciente, como la edad, estado general de salud o padecimientos preexistentes, y en

las características del fármaco, como: inicio de acción, nivel de recomendación, calidad de evidencia, efectos adversos y costo. Antes de iniciar el esquema debe realizarse citología hemática, pruebas de función hepática y glucosa, radiografía de tórax y análisis urinario, así como medir la tensión arterial y calcular la urea y los electrolitos. El tratamiento consta de tres fases:

1. Fase de control. La intensidad del tratamiento se incrementa rápidamente hasta conseguir suprimir la actividad de la enfermedad. Se recomienda una duración de semanas.
2. Fase de consolidación. Se mantiene la dosis de medicamentos necesaria para el control hasta que la mayor parte de las lesiones haya desaparecido; esta fase debe durar semanas, no meses.
3. Fase de mantenimiento. Consiste en el descenso paulatino de las dosis hasta conseguir el nivel más bajo de tratamiento que suprima la aparición de lesiones nuevas con el objetivo de suspender el fármaco posteriormente.

Corticoesteroides orales. Son el tratamiento de primera elección, ya que conjuntan bajo costo y efecto rápido (en dos a tres semanas dejan de aparecer lesiones nuevas y en seis a ocho semanas se curan las existentes).

Corticoesteroides en pulsos. Están indicados en casos de enfermedad severa o resistente. Se recomienda metilprednisolona.

Coadyuvantes. El efecto de los corticoesteroides sistémicos se incrementa cuando se combinan con fármacos citotóxicos, aunque hay que disminuir las dosis totales para alcanzar la remisión de la enfermedad. Hasta la fecha, sin embargo, no se ha establecido cuál es el coadyuvante óptimo. A continuación, se mencionan algunos coadyuvantes utilizados:

-Azatioprina. Es un antimetabolito de purinas indicado como coadyuvante o como monoterapia en casos leves.

-Ciclofosfamida. Es un agente alquilante de ADN que inhibe la inmunidad humoral y celular; está indicado como alternativa al tratamiento.

-Mofetil micofenolato. Es un inmunosupresor selectivo de linfocitos que inhibe la síntesis de purina de novo. Está indicado para casos resistentes o si falla la azatioprina o la ciclofosfamida

-Inmunoglobulinas. Su mecanismo de acción no está claro, pero disminuyen los títulos de autoanticuerpos.

-Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino dirigido contra CD20 que actúa vía la reducción de células B in vivo.

-Plasmaféresis. Consiste en la remoción de autoanticuerpos patógenos de la sangre del paciente. Está indicada para casos graves y para los que no responden a los corticoesteroides; tiende a administrarse en conjunto con inmunosupresores.

Otros agentes inmunosupresores son: Metotrexato, Dapsona, Clorambucilo, Fotoféresis extracorpórea (26).

3.6 Pronóstico

El curso de la enfermedad se rige por recaídas y exacerbaciones. Existen cuatro posibles patrones de remisión: 1) respuesta rápida con remisión completa y permanente (17% de los pacientes); 2) respuesta lenta con remisiones parciales e intermitentes y recaídas de menor intensidad a las del cuadro inicial (37%); 3) respuesta intermitente (35%) y 4) resistencia al tratamiento (10%). Hoy en día, varía de 5 a 15%, dependiendo del tipo clínico (menor mortalidad en el pénfigo con predominio en las mucosas) y las complicaciones, las cuales generalmente se relacionan con septicemia por *S. aureus* (26).

El pénfigo vulgar en el pasado era considerado una enfermedad muy grave y que podía ser fatal en muchos casos. Hoy en día, la enfermedad se considera

sería pero raramente es fatal. En casi todos los casos de muertes en esta enfermedad la causa son las infecciones secundarias. Sin embargo, la mayoría de los casos de pénfigo vulgar pueden ser controlados con corticoides y otros medicamentos, y, en algunos casos después de un tiempo el tratamiento puede ser completamente interrumpido. No obstante, estos medicamentos pueden causar efectos secundarios que también pueden ser graves. El pénfigo y su tratamiento pueden ser debilitante y resultar en mucho tiempo perdido en el trabajo, pérdida de peso, pérdida de sueño y en estrés emocional. Los grupos de apoyo pueden ayudar a los pacientes a lidiar con la enfermedad (31).

Organizaciones de Apoyo General

-Alianza Iberoamericana de Enfermedades Poco Frecuentes

Correo electrónico: aliber@aliber.org

Enlace en la red: <http://aliber.org/>

-Federación Mexicana de Enfermedades Raras (FEMEXER)

Correo electrónico: info@femexer.org , femexer@gmail.com

Enlace en la red: <http://www.femexer.org/>

Contact Form - <http://feperperu.blogspot.com/p/contacto.html>

-Organización Mexicana de Enfermedades Raras (OMER)

Correo electrónico: info@omer.org.mx

Enlace en la red: <http://omer.org.mx/> (31).

7. Conclusión

Con este trabajo podemos concluir:

1. La importancia del pénfigo vulgar en boca se ha visto aumentado gracias a los procesos de diagnóstico cada vez más específicos, por lo que es de gran relevancia que los odontólogos de practica general deben de tomar en cuenta el diagnóstico precoz de las lesiones.
2. Los diagnósticos diferenciales son muy importantes para realizar un adecuado manejo clínico, ya que sus tratamientos y evolución son diferentes.
3. Con este trabajo propongo el uso de algunos corticoesteroides orales de fácil adquisición en México como son:
4. Como odontólogos, nuestro deber es cuidar la salud bucal de estos pacientes y brindarles un tratamiento que mejore su calidad de vida. El trabajo debe ser multidisciplinario para lograr el bienestar general del paciente.
5. Se propone que el paciente con diagnóstico de PV oral se le den las siguientes medidas de cuidados orales: cuidado con prótesis mal adaptadas y aditamentos removibles ortodónticos mal adaptados que pueden causar lesión en la mucosa, así como también los alimentos y aparatología con filos o bordes mal pulidos y todos los elementos que causan irritación crónica sobre la mucosa (mala técnica de cepillado, malos hábitos y alimentos de dureza extrema).
6. Este trabajo se realiza para consulta y conocimiento del odontólogo general.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Finn Geneser, Tejido Epitelial. En: Histología. 3ª edición (2000) edit. Panamericana pp157-175
2. Cormack H. David. Tejido epitelial. En: Histología de HAM. 9ª (2007) edit. Panamericana pp168-182
3. McCord, K. Epithelium. Embryo Project Encyclopedia.2012. [Internet]; [Consultado 10 Ene 2020]. Disponible en: <http://embryo.asu.edu/handle/10776/3946>.
4. Abbas A, Lichtman A. Células y tejidos del sistema inmunitario. En: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders 8ª ed. España. 2015. p.16-39
5. Nagpal R., Patel A., Gibson MC. Epithelial topology. Bioessays. [Internet] Marzo 2008. [Consultado 11 Ene 2020]. 30 (3): pp. 260–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18293365>
6. Jiménez-Salazar, Javier Esteban, González-Núñez Leticia, Königsberg-Fainstein Mina, Gómez-Quiroz Luis Enrique, Zentella-Dehesa Alejandro, Damián-Matsumura Pablo. Estructura y función de las uniones estrechas en la transición epitelio-mesenchima y la tumorigénesis del cáncer de mama humano. REB:ISSN.[Internet] 2012 [Consultado 11 Ene 2020]; vol. 31; 49-59. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2012/reb122c.pdf>
7. Abbas Abul K., Lichtman Andrew H. Inmunología celular y molecular 5ª Edición (2004). Edit Elsevier pp 3-124
8. Zaldívar Ochoa Miriam. El sistema inmunológico de las mucosas. Rev Cubana Med Gen Integr. [Internet]. 2002. [Consultado el 16 Ene 2020] 18(5). Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000500012
9. Arencibia Arrebola Daniel Francisco, Rosario Fernández Luis Alfredo, Batista Santiesteban Niurka, Ortiz Zamora Lisset, López Feria Yulieé,

- Blain Torres Kirenia. Inmunidad e hipersensibilidad. RETEL. [Internet]. 2003. [Consultado 16 Ene 2020] Disponible en: <http://www.sertox.com.ar/retel/default.htm>
10. Vega Robledo Gloria Bertha. La respuesta inmune. Rev Fac Med UNAM. [Internet] 2008 [Consultado 17 Ene 2020]; 51(3) pp:128-129. Disponible en: www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/14709/14007
11. A. Prieto Martín, J. Barbarroja Escudero, S. Haro Girón y J. Monserrat Sanz. Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas.[Internet] 2017 [Consultado 16 Ene 2020] 12(24); pp:1398-1407. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/312151453> Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas.
12. Elsevier Connect. Definición y tipos de linfocitos, y sus correlaciones clínicas (linfoma de Hodgkin). [Internet]. 26 12 2018 [Revisado 16 Enero 2020] Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-linfocitos-linfoma-Hodgkin>
13. Juárez Carvajal Esmeralda, López González José Sullivan, Torres Rojas Martha, Sada Díaz Eduardo. Receptores de la inmunidad innata en procesos infecciosos pulmonares. REV INST NAL ENF RESP MEX. [Internet] 2009 [Consultado 20 Ene 2020] 22(4); pp: 366-378. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2009/in094m.pdf>
14. Díaz Martín D., Úbeda Cantera M., López Suárez A. y Álvarez de Mon Sotoc M. Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. Medicine. [2017] [Consultado 21 Ene 2020].12(24) pp:1388-97. Disponible en: <http://residenciamflapaz.com/Articulos%20Residencia%2017/205%20Respuesta%20inmune%20innata%20y%20fisiopatologia%20MEDICINE%2002-17.pdf>
15. Trujillo Álvarez Yolanda, Sergio arce Bustabad, Rolando Viguera, Isabel Martínez MotaS, Víctor White Mediaceja. El complejo mayor de

histocompatibilidad. Panorama. Cuba y Salud [Internet] 2018 [Consultado 21 Ene 2020]; Vol13(1) pp: 53-57. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2018/pcs181i.pdf>

16. Vega Robledo Gloria Bertha. Complejo mayor de histocompatibilidad. Rev Fac Med UNAM [Internet] 2009 [Consultado 20 enero 2020]. Vol. 52(2); pp: 86-89 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un092j.pdf>

17. Trowsdale J. Genomic structure and function in the MHC. Trends Genet . [Internet]1993 [Consultado 20 enero 2020]; 9(4):117-22. Disponible en: http://ac.els-cdn.com.proxy.timbo.org.uy:443/016895259390205V/1-s2.0-016895259390205V-main.pdf?_tid=a02a34e6-1f02-11e3-ae340000aacb362&acdnat=1379358368_615e993aaee73f8896e42b28538fdfa2

18. Jones EY. MHC class I and class II structures. Curr Opin Immunol. 1997 vol. 9 pp:75-79.

19. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Complejo principal de histocompatibilidad y presentación antigénica a los linfocitos T. En Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders 8ª ed. España. 2015. p.115-122

20. Fainboim L, Geffner J. Estructura y función del complejo mayor de Histocompatibilidad. En: Introducción a la inmunología Humana. Ed. Médica Panamericana 6ª ed. Buenos Aires. 2011. p.109-126 23.

21. Monteagudo CH A, Bencomo H A A, Morera B L M, Ustáriz G C, Guardia P O. Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de antígenos leucocitarios humanos. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. [Internet] 2014 [Consultado 28 Ene 2020] vol.30(1). Disponible en: www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/125/99

22. Viney JL. Dendritic cell subsets: the ultimate T cell differentiation decision makers?. Gut.[Internet]1999 [Consultado 29 Ene 2020]; 45(5) pp:640-641.

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1727715/pdf/v045p00640.pdf>

23. Lin X, Chen M, Liu Y, Guo Z, He X, Brand D, et al. Advances in distinguishing natural from induced Foxp3(+) regulatory T cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(2):116-23.
24. Herrera López Isis B., Miranda Tarragó Josefa. Pénfigo Vulgar. Criterior actuales. *Rev haban cienc méd [Internet]* 2009 [Consultado 29 Ene 2020] Vol.8(5); pp: 45-51 Disponible en:
<http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1608/1395>
25. Chiapa Mariana; Becker Ingeborg. Pénfigo vulgar: una revisión de la inmunopatología Bioquímica, [Internet] 2007 [Consultado 02 Feb 2020] vol. 32(3) pp. 100 - 108 Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/576/57632304.pdf>
26. Castellanos Íñiguez Andrea Alejandra, Guevara Gutiérrez Elizabeth. Pénfigo vulgar. *Dermatología Rev Mex*. 2011; 55(2) pp:73-83
27. González María Mercedes, Fernández Víctor R., Roque Óscar Rosende, Krupp Sebastián, Raquel Fernández E.. Manifestaciones bucales y cutáneas del pénfigo vulgar. *R ADM* 2016; 73 (1): 28-32
<https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2016/od161g.pdf>
28. Toche P. Paola. Visión panorámica del sistema inmune. Unidad de Inmunología. Departamento de Medicina Interna. Clínica las Condes Vol. 23. Núm. 4. Páginas 446-457. Julio 2012. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-vision-panoramica-del-sistema-inmune-S0716864012703358>
29. Victorio M. Collado, Rebeca Porras, M^a Teresa Cutuli, Esperanza Gómez-Lucía. EL SISTEMA INMUNE INNATO I: SUS MECANISMOS. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* 2008 2(1): 1-16. Disponible en:
[file:///C:/Users/maria/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/23711-Texto%20del%20articulo-23730-1-10-20110607%20\(1\).PDF](file:///C:/Users/maria/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/23711-Texto%20del%20articulo-23730-1-10-20110607%20(1).PDF)

30. Cristina Bello, Luis Mondaca-Cornejo, Cristian Navarrete-Dechent, Sergio González. Pénfigo vulgar tipo cutáneo. Caso clínico. Rev. méd. Chile vol.141 no.4 Santiago abr. 2013. Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S003498872013000400015&script=sci_arttext&tlng=n

31. Pemphigus. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS). 2015;

http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Pemphigus/default.asp. [internet]

[Consultado 03 Marzo 2020]

32. Pénfigo vulgar <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000882.htm>

[internet][Consultado 03 Marzo 2020]

33. Valencia Ocampo Óscar Jairo, Velásquez – Lopera Margarita M. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. 2011; IATREIA Vol. 24: 272-286. Disponible en:

www.scielo.org.co/pdf/iat/v24n3/v24n3a06.pdf

